

PHARMAKOKINETIK VON ÄTHANOL
NACH INTRAVENÖSER INFUSION
BEIM MENSCHEN

von

Heinrich Körber

aus

Neu-Ulm

PHARMAKOKINETIK VON ARNICA
NACH INTRAVENÖSER INFUSION
BEI MENSCHEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

PHARMAKOKINETIK VON ÄTHANOL NACH INTRAVENÖSER INFUSION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Heinrich Körber

aus

Neu-Ulm

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. W. Kersten

Referent: Professor Dr.Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt

Korreferent: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.1980



MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) <u>Einleitung</u>	5
I.) <u>Allgemeines</u>	5
II.) <u>Verwendung von intravenösen Alkoholin- fusionen in der Medizin</u>	11
B) <u>Allgemeine Pharmakokinetik von Äthanol</u>	14
I.) <u>Resorption</u>	14
II.) <u>Verteilung</u>	16
III.) <u>Elimination</u>	19
1.) <u>Enzymsysteme des Äthanolabbaus</u>	20
a) Die Alkoholdehydrogenase	20
b) Die Catalase	25
c) Das mikrosomale Äthanol oxidierende System (MEOS)	26
d) Enzyme des Acetaldehyd- und Acetat- abbaus	28
2.) <u>Theoretische Grundlagen der Äthanol- elimination</u>	30
Widmarks Faktoren β und r	30

C)	<u>Versuche über die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen</u>	33
I.)	<u>Die Bedeutung der extrahepatischen Äthanol-elimination bei der Bestimmung des Leber-Blutflusses mit Hilfe von Äthanol.</u>	33
II.)	<u>Äthanolstoffwechsel und Bildung von freiem Acetat in der menschlichen Leber.</u>	40
III.)	<u>Äthanolstoffwechsel bei Personen mit typischer und atypischer Leber-Alkoholdehydrogenase.</u>	47
IV.)	<u>Die Wirkung von Alkohol bei drohender Frühgeburt.</u>	52
V.)	<u>Intravenöse Äthanolanästhesie; eine Untersuchung über die Dosierung und über die Alkohol-Blutspiegel.</u>	57
VI.)	<u>Alkoholspiegel in Blut, Urin und Atemluft nach schneller intravenöser Äthanolinfusion</u>	69
VII.)	<u>Wirkung einer intravenösen Äthanolinfusion auf die Serumfette beim Menschen.</u>	74
VIII.)	<u>Äthanolstoffwechsel bei verschiedenen Rassen</u>	78
IX.)	<u>Elimination und Stoffwechselwirkungen von Äthanol bei Mutter, Fötus und Neugeborenem.</u>	89

X.)	<u>Hohe Acetaldehyd-Blutspiegel nach Äthanol-Applikation; Unterschiede zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern.</u>	95
XI.)	<u>Äthanolkonzentrationen im Blut während und nach einer intravenösen Alkoholinfusion mit konstanter Applikationsgeschwindigkeit.</u>	121
D)	<u>Diskussion</u>	137
I.)	<u>Durchführung von Versuchen mit intravenöser Äthanolinfusion beim Menschen.</u>	137
	1.) <u>Auswahl der Versuchspersonen</u>	137
	2.) <u>Dosierung von Äthanolinfusionen</u>	138
	3.) <u>Nebenwirkungen von Äthanolinfusionen</u>	140
	4.) <u>Bestimmung der Äthanolkonzentration</u>	144
	5.) <u>Entwicklung eines Modells zur Beurteilung der Äthanolverteilung im menschlichen Körper</u>	145
II.)	<u>Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen</u>	146
	1.) <u>Verteilung (Distribution)</u>	146
	2.) <u>Elimination</u>	150
	a) <u>Allgemeines</u>	150
	b) <u>Äthanolstoffwechsel in der Leber</u>	151
	c) <u>Extrahepatischer Äthanolmetabolismus</u>	153
	d) <u>Äthanolausscheidung durch den Harn</u>	154
	e) <u>Äthanolabbau durch die ADH</u>	156

f)	Einfluß des ADH-Typs auf die Äthanol elimination	158
g)	Alkoholabbau durch das MEOS	159
h)	Einfluß der Alkoholdosis auf die Eliminationskinetik	161
i)	Einfluß des Geschlechts auf die Alkoholelimination	163
j)	Einfluß der Rasse auf die Alkohol-elimination	164
k)	Einfluß des Alters auf die Alkohol-elimination	165
l)	Einfluß der Alkohol-Trinkgewohnheiten auf die Alkoholelimination	166
m)	Einfluß der Ernährung auf die Alkoholelimination	167
n)	Alkoholelimination beim Föten bzw. Neugeborenen	168
E)	<u>Zusammenfassung</u>	169
F)	<u>Literaturverzeichnis</u>	173

A) Einleitung

I) Allgemeines

Der Alkoholmißbrauch ist heute genauso wie vor 50 Jahren das Suchtproblem Nr. 1. Das liegt nicht nur daran, daß Alkohol bei uns das am leichtesten zugängliche Rauschmittel ist; es ist auch weitaus das preiswerteste. Zudem wird der Alkoholkonsum von unserer Gesellschaft bis an die Grenze des Mißbrauchs (BATTEGAY 1970, FEUERLEIN 1971) voll toleriert. Das geht sogar soweit, daß der Genuß von Alkohol in vielen Kreisen als Statussymbol betrachtet und damit intensiv gefördert wird. Auch die Werbung ist mit schuld, daß derjenige, der nichts trinkt, als Außenseiter gilt. Die Zahlen sprechen für sich: 1957 betrug in der Bundesrepublik Deutschland die Pro-Kopf-Ausgabe für alkoholische Getränke etwa DM 180; 1969 waren es schon DM 370. Der durchschnittliche Alkoholverbrauch je Einwohner lag 1957 bei 6 l reinen Alkohols, 1969 konsumierte man über 10 l; das bedeutet eine Steigerung von etwa 66 % innerhalb 12 Jahren. 1976 betrug der Alkoholverbrauch bereits 12,5 l pro Person. Am schnellsten stieg der Konsum von Spirituosen und Weinen, also der höherprozentigen Getränke.

Man muß heute davon ausgehen, daß mindestens 1 % unserer Bevölkerung schwer alkoholgefährdet oder bereits alkoholsüchtig ist (FEUERLEIN 1971). Allein in Bayern wird die Zahl der Alkoholkranken auf 100.000 geschätzt. Vor allem Jugend- und Frauenalkoholismus sind in den letzten Jahren überdurchschnittlich gestiegen. Etwa 15 bis 20 % der Alkoholkranken sind Frauen. Die Zahl der jugendlichen Alkoholiker wird auf ca. 8 % geschätzt.

Allerdings dürfte die Dunkelziffer ziemlich hoch sein, so daß man weit höhere Zahlen annehmen kann.

1969 wurden in der Bundesrepublik insgesamt 107.718 Führerscheine den Besitzern wegen einer strafbaren Handlung im Straßenverkehr abgenommen. Davon wurden 100.956 mal die Fahrerlaubnis wegen Alkohol am Steuer entzogen; das sind 93,7 % der Fälle. Man weiß heute, daß der Anteil der alkoholbeeinflussten Verkehrsteilnehmer an der Gesamtzahl der Unfälle mit Toten bei rund 40 % liegt (FEUERLEIN 1971). Auch bei Unfällen am Arbeitsplatz, vor allem bei Bauarbeitern, spielt der Alkohol eine bedeutende Rolle.

Alkohol richtet jedoch nicht nur durch Unfälle großen Schaden an, sondern wirkt sich auch auf die Dauer negativ auf Gesundheit und Leben aus. In erster Linie beeinflusst chronischer Alkoholabusus (mehr als 80 g Äthanol pro Tag über 15 Jahre) das zentrale und periphere Nervensystem. So kommt es bei längerem Alkoholmißbrauch durch eine Verminderung des Vitamin-B-Komplexes, vor allem der Vitamine B₁ (Thiamin, Aneurin), B₆ (Pyridoxin) und PP (Nicotinsäure, Niacinamid), zu einer Polyneuropathie (SIEGENTHALER 1976), die sich durch Parästhesien und Hypästhesien, manchmal durch Schmerzen, Lähmungserscheinungen und Verlöschen der Eigenreflexe vor allem an den unteren Extremitäten bemerkbar macht. Später findet man einen Untergang der Ganglienzellen im Gehirn und eine Sklerosierung sowie einen Schwund der weißen Substanz vor (FEUERLEIN 1971, 1975). Diese Hirnatrophie ist bei Alkoholikern regelmäßig nachweisbar. Die daraus entstehenden Symptome sind Angstzustände, Aggressionen und vor allem Gedächtnisausfälle.

Bei einem Absinken des Alkoholspiegels treten Ent-

zugssymptome, wie zum Beispiel ein anfangs feinschlägiger, dann später grobschlägiger Tremor vor allem der Hände, im Extremfall ein nicht selten lebensbedrohliches Alkoholdelir auf.

Eine besondere Form der Alkoholfolgekrankheiten ist das Wernicke-Korsakow-Syndrom, ein länger bestehendes schweres Durchgangssyndrom mit Augenmuskellähmungen, Nystagmus, zerebellarer Ataxie, zentral-vegetativen Regulationsstörungen und einer Funktionspsychose unterschiedlichen Schweregrades (FEUERLEIN 1975, WIECK 1977), das allerdings manchmal auch auf andere, nicht alkoholbedingte Hirnschädigungen zurückzuführen ist.

Schließlich führt Alkoholismus über den Vitamin-B-Mangel auch zu Erkrankungen der Muskulatur. Diese Myopathien können akut oder chronisch verlaufen und zeichnen sich vor allem durch Muskelschmerzen, Lähmungen und als Endzustand durch einen Muskelschwund aus (FEUERLEIN 1971, SIEGENTHALER 1976).

Nicht nur neurologische und psychische Erkrankungen werden durch chronischen Alkoholabusus ausgelöst, sondern auch interne Erkrankungen. So beobachtet man bei Alkoholikern eine Veränderung der Zungenoberfläche in Form von Belägen und Atrophie der Papillen und vor allem entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut. Diese alkoholbedingte Gastritis verursacht Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und nicht selten Oberbauchschmerzen. Ebenso wird die Ösophagusschleimhaut geschädigt. Das bei den Alkoholikern bedeutend häufiger als bei Nichtalkoholikern auftretende Karzinom des oberen Verdauungstraktes wird mit diesen chronischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht (HAMPERL 1975, SCHETTLER 1976, SIEGENTHALER 1976).

Eine der schwerwiegendsten Folgen des Alkoholismus ist der Leberschaden. Chronischer Alkoholabusus führt zur alkoholischen Hepatitis, zur Leberverfettung, später zur Fettleber und schließlich zur Leberzirrhose. Eine Leberschädigung (Fettleber, Hepatitis) mit Ikterus, Hyperlypämie (Triglyceride) und Anämie (Hämolyse, teilweise auch verringerte Erythropoese) nennt man Zieve-Syndrom. Bei etwa 80 % der Alkoholiker kann eine Lebervergrößerung festgestellt werden. Folgen der Leberschädigung sind Ösophagusvarizen, die nicht selten lebensbedrohliche Blutungen verursachen, und eine Blutgerinnungsstörung. Letztere kann schon nach geringfügigen Kopfverletzungen zu intrakraniellen, meist subduralen Blutungen und damit zu neurologischen bzw. psychischen Ausfallerscheinungen oder zum Tode führen (HAMPERL 1975, PIPER 1974, SCHETTLER 1976, SIEGENTHALER 1976).

Eine häufig beobachtete Erkrankung ist die alkoholbedingte Pankreatitis, die sowohl einen schweren akuten als auch einen subklinischen Verlauf zeigen kann. Teilweise wird der Alkoholismus als zweithäufigste Entstehungsursache der chronischen Pankreatitis betrachtet (FEUERLEIN 1971). Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Gewichtsverlust können die Symptome sein (PIPER 1974, SCHETTLER 1976).

Weitere Schäden durch chronischen Alkoholabusus treten am Herzen auf. Einmal werden sie durch die direkte Wirkung des Alkohols auf den Herzmuskel verursacht (Schädigung der Mitochondrien, Freisetzung von Herzmuskelenzymen durch eine Veränderung der Membranpermeabilität). Außerdem kommt es bei stark vermehrtem Alkoholkonsum zu einer Erhöhung des Lipidspiegels und zur frühzeitigen Gefäßsklerose. Diese Faktoren begün-

stigen auf jeden Fall eine Herzinsuffizienz (SCHETTLER 1976, SIEGENTHALER 1976).

All diese Krankheitserscheinungen bei chronischem Alkoholismus führen schließlich zur Arbeitsunfähigkeit und oft zur Invalidität der Betroffenen. Welche wirtschaftliche und soziale Bedeutung dieser Ausfall von Arbeitskräften hat, braucht nicht besonders betont zu werden, zumal der größte Teil der Alkoholiker zwischen 20 und 40 Jahre alt und somit am leistungsfähigsten ist.

Das weit größere, vor allem menschliche Problem dürften die Auswirkungen auf die Angehörigen der Alkoholkranken darstellen. Man vermutet, daß etwa zwei Millionen Frauen, Kinder und Männer unter den Folgen des Alkoholismus zu leiden haben. Zerrüttete Familien, Ehescheidungen, Erziehungsschäden bei Kindern, Kriminalität und Selbstmorde sind nur einige Beispiele für die Schäden, für die der Alkohol verantwortlich ist.

Eine besondere Folgeerkrankung des Alkoholabusus soll hier abschließend noch erwähnt werden: Das fötale Alkoholsyndrom oder richtiger die Alkohol-Embryopathie, da die Fehlbildungen in der Embryonalzeit induziert werden (MAJEWSKI et al 1976). Bei der alkoholkranken Schwangeren tritt nicht nur etwa zu einem Drittel der überlebenden Kinder diese Embryopathie auf, es steigt auch die perinatale Mortalität signifikant an (JONES et al 1974). Die Symptome der Alkohol-Embryopathie sind vor allem intrauteriner und postnataler Minderwuchs, Mikrozephalus, statomotorische und geistige Retardierung und eine kraniofaziale Dysmorphie (BIERICH et al 1976, LEIBER 1976). Auch Herzfehler, Anomalien der Gelenke und des Genitales werden vorgefunden. Dabei ist wahrscheinlich nicht so sehr die

Äthanolmenge entscheidend, die die Schwangere im ersten Trimenon zu sich nimmt, sondern vielmehr die Höhe des mütterlichen Blutalkoholspiegels (MAJEWSKI et al 1976).

Über mögliche Ursachen des Alkoholismus zu diskutieren, kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein. Sie sind vielfältig und reichen von psychologischen Faktoren, wie der "Persönlichkeit" des Alkoholikers, bis hin zu sozialen und körperlichen Einflüssen. Auch kulturelle Aspekte sollte man nicht außer acht lassen.

Über Alkohol und seine Auswirkungen wurde schon lange geforscht und viel geschrieben. Man könnte deshalb vermuten, daß auf diesem Gebiet kaum mehr etwas unbekannt geblieben ist. Das Gegenteil trifft jedoch zu: Neue Erkenntnisse werfen wieder neue Fragen auf und so kann man z.B. über bestimmte Alkoholabbaumechanismen im menschlichen Körper, wie etwa durch das mikrosomale Alkohol abbauende System kaum mehr als Vermutungen anstellen.

Zu einer Bekämpfung des Alkoholismus bzw. seiner Folgen gehören jedoch möglichst genaue Kenntnisse der Vorgänge im menschlichen Organismus, die mit Alkohol in Verbindung stehen.

Wichtig sind vor allem Kenntnisse über die Pharmakokinetik von Alkohol. Es gibt zahlreiche Arbeiten über Tierversuche, die den Abbau von Äthanol erforschen; allerdings kann aus Tierversuchen nicht unbedingt auf die Verhältnisse im menschlichen Körper geschlossen werden. Ebenso vielfältig wie die Alkoholexperimente mit Tieren sind die Untersuchungen bei Menschen, denen man den Alkohol oral verabreichte; dabei müssen jedoch unter Umständen größere Fehler wegen der Resorption des Äthanols im Magen-Darm-Trakt in Kauf genommen werden.

Um möglichst genaue Schlüsse aus Alkoholversuchen ziehen zu können, muß Äthanol intravenös beim Menschen infundiert werden.

Es soll die Aufgabe dieser Arbeit sein, an Hand von Alkoholversuchen neueren Datums die Pharmakokinetik von Äthanol beim Menschen zu untersuchen. Dabei werden Arbeiten verwendet, die über die Elimination von Alkohol nach intravenöser Applikation von Äthanol berichten. Gerade in den letzten Jahren wurden mehrere Arbeiten über die Pharmakologie des Alkohols nach intravenös verabreichtem Alkohol veröffentlicht, jedoch fast alle nur über Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka. Studien, die die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen beschreiben, sind äußerst selten. Zudem sind sie oft wenig repräsentativ, da sie meist nur mit wenigen Versuchspersonen arbeiten und teilweise ungenaue oder kaum nachprüfbare Angaben enthalten.

Um ungenaue Angaben oder widersprüchliche Versuchsergebnisse überprüfen und noch offene Fragen klären zu können, müßten ergänzende Untersuchungen, d.h. weitere Versuche mit intravenöser Äthanolinfusion beim Menschen durchgeführt werden.

II) Verwendung von intravenösen Alkoholinfusionen in der Medizin

Äthanol ist eines der ältesten Arzneimittel, die in der Geschichte verwendet wurden. Schon im Altertum war seine schmerzstillende Wirkung bekannt. Auch im Mittelalter gebrauchten Wundärzte Alkohol als Betäubungsmittel bei Operationen, wie ein Stich von einem Klosterhospital aus dem Jahre 1513 beweist. Natürlich wurde

damals der Alkohol oral verabreicht. Im 17. Jahrhundert unternahm dann ein Österreicher erstmals Versuche mit intravenös appliziertem Alkohol an Hunden.

Erst im Jahre 1921 jedoch wurde die Frage aufgeworfen, ob man Äthanol als Anästhetikum auch bei Menschen intravenös verabreichen könnte. Man versuchte es mit einer 7 %igen Äthanollösung, die man einmal mit 5 %igem Äther in Kochsalzlösung vermischte. Die Ergebnisse waren jedoch nicht befriedigend, und man verdoppelte daraufhin die Alkoholkonzentration (SCHNELLE 1965).

Ein junger Armee-Chirurg aus Mexico-City namens Miguel Garcia Marin beschrieb im Jahre 1929 zum ersten Mal ausführlich in seiner Doktorarbeit die erfolgreiche Anwendung von intravenös infundiertem Äthanol in der Anästhesie. Obwohl Marin wegen mehrerer Nebenwirkungen seiner Alkoholnarkose, wie Thrombosen oder Nierenkomplikationen, von den Kollegen in seinem Land nicht anerkannt wurde, ahmten zahlreiche Mediziner in England und Deutschland seine Methode nach. Sie verwendeten wie Marin 30 %igen Alkohol in einer 25 %igen Dextroselösung, die sie nochmals mit isotonischer Kochsalz- oder 5 %iger Dextroselösung verdünnten und dann innerhalb 2 bis 15 Minuten infundierten; Einzelheiten über das Verfahren wurden nicht angegeben. In den nächsten Jahren setzte man Äthanol als Anästhetikum mehr oder weniger sporadisch ein. 1945 wurde in Chicago eine ausführliche Studie über Alkohol veröffentlicht, den man 5 bis 10 %ig während oder nach einer Operation intravenös infundierte. In den Sechziger Jahren beschäftigten sich u.a. vor allem J.W. Dundee und N. Schnelle mit der Verwendung von Äthanol in der Medizin. Zur Narkose wurde der Alkohol meist 5 bis 10 %ig

infundiert. Die Menge richtete sich jeweils nach dem Körpergewicht. Auch heute noch wird intravenös appliziertes Äthanol in Verbindung mit anderen Narkotika teilweise in der Anästhesie verwendet (DUNDEE et al 1969, 1970, ISAAC et al 1970, 1971, MANNHEIMER 1971, SCHNELLE 1965).

Wegen seines hohen Kaloriengehalts wurde Alkohol auch zur parenteralen Ernährung verwendet. So infundierte man z.B. Frühgeborenen bzw. Neugeborenen mit zu geringem Geburtsgewicht Äthanol bis zu 70 mg pro kg Körpergewicht und pro Stunde (BABSON 1974). Selbst in der Intensivmedizin wurde teilweise Äthanol als Kalorienspender intravenös appliziert.

Eine weitere Verwendung fand Alkohol in der Geburtshilfe. Man entdeckte, daß Äthanol Wehen hemmend wirkt. Bei drohender Frühgeburt infundierte man deshalb den Schwangeren Alkohollösungen, die meist weniger als 10 % Äthanol enthielten. Immer hatten diese Infusionen eine kontraktionshemmende Wirkung auf den Uterus, eine Frühgeburt konnte aber nicht in jedem Fall verhindert werden (CHUNG 1976, FUCHS et al 1967, 1976, GIBBENS et al 1976, IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972, PATEL et al 1969). Auch als gefäßerweiterndes Mittel bei peripheren Durchblutungsstörungen wurde Äthanol eingesetzt (ARRANTS et al 1967).

In Deutschland wird intravenös applizierter Alkohol heute kaum mehr in der Medizin verwendet. Sinnvoll erscheint die Infusion von Äthanol nur noch zur Untersuchung der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Alkohol, da - wie schon erwähnt - auf diese Weise störende Einflüsse durch die Resorption verhindert werden.

B) Allgemeine Pharmakokinetik von Äthanol

Der Stoffwechsel von Äthanol beim Menschen ist schon seit langem untersucht worden. Trotz der bedeutenden Erkenntnisse z.B. von Widmark und vielen anderen Wissenschaftlern sind noch wichtige Tatsachen unbekannt. So ist z.B. die Bedeutung des Alkohol abbauenden mikrosomalen Äthanol oxidierenden Systems, kurz MEOS genannt, noch nicht genügend erforscht. Über andere Funktionen im Äthanolstoffwechsel, wie die Resorption aus dem Gastrointestinal-Trakt, die Verteilung im Körper oder die Wirkung der Alkoholdehydrogenase, scheint man besser Bescheid zu wissen.

I) Resorption

Meistens erfolgt eine Alkoholapplikation auf oralem Wege. Darauf vollzieht sich eine Resorption des Äthanol im gesamten Gastrointestinal-Trakt, d.h. also vom Mund bis zum Rectum (ELBEL 1956, KALANT 1971). Zum größten Teil wird der Alkohol durch eine rasche Absorption über die Mukosa der Darmschleimhaut aufgenommen. Die Absorption erfolgt durch passive Diffusion durch die biologischen Membranen (KALANT 1971). Dabei ist die Resorption im Dünndarm am größten, viel geringer ist sie im Magen und Dickdarm; nur minimal ist sie im Mund ausgeprägt. Die unterschiedlichen Absorptionsausmaße in Magen und Dünndarm dürften wahrscheinlich durch die schnellere Passage durch den Magen bedingt sein (KALANT 1971).

Die Konzentration der aufgenommenen Alkohollösung

hat einen Einfluß auf die Absorption. Man kann beobachten, daß z.B. 20 %ige Äthanollösungen besser resorbiert werden als 5 oder 50 %ige (KALANT 1971). Die leichtere Resorption von 20 %igen Lösungen ist durch den größeren Konzentrationsgradienten über die Diffusionsstrecke erklärbar. Bei Konzentrationen über 30 oder 40 % scheint der Alkohol entweder eine lokale "Betäubung" der Schleimhaut (HIMWICH 1957) oder oberflächliche Erosionen und Blutungen in der Mukosa (KALANT 1971) zu verursachen, vielleicht auch beides, so daß bei diesen Konzentrationen eine schlechtere Resorption stattfindet.

Anscheinend beeinflußt auch bei gleicher Konzentration die Art des Alkoholgetränks die Resorption. Gin wird z.B. viel schneller aufgenommen als Whisky, Champagner schneller als Weißwein, am besten jedoch mit Wasser verdünntes Äthanol (KALANT 1971). Die Ursache für diese Vorgänge ist bis jetzt noch nicht geklärt.

Eine Bedeutung für die Resorption hat nachweislich die Nahrungseinnahme während des Alkoholkonsums (ELBEL 1956, FORSANDER 1974, KOPUN et al 1977). Ob für die verzögerte Resorption bestimmte Aminosäuren oder Fett verantwortlich sind, kann mit Bestimmtheit nicht gesagt werden (KALANT 1971).

Auch Medikamente und andere Faktoren können eine Veränderung der Äthanolresorption verursachen. Meist wird sie durch eine veränderte Magen- bzw. Darmmotilität oder eine veränderte Durchblutung bewirkt. So beschleunigen z.B. kurz vorher getrunkenes Wasser, Insulin und cholinerge Substanzen die Resorption, während CaCl_2 , MgSO_4 , Aspirin, Pyramidon, Sympathomimetika und anticholinerge Substanzen sie verzögern (KALANT 1971).

Nach der Diffusion durch die Darmwand gelangt Äthanol über die Vena portae zur Leber, wo es teilweise bereits abgebaut wird. Zum größeren Teil fließt es über die Vena cava inferior zum Herz und kommt schließlich über den kleinen Kreislauf in das arterielle Blutsystem. Von dort erfolgt die Verteilung in die verschiedenen Organe, wo dann die Alkoholentgiftung stattfindet, vor allem in der Leber.

Zu einem geringen Teil kann Alkohol auch über den Respirationstrakt oder über die Harnblase resorbiert werden (KALANT 1971). Die Aufnahme auf diesem Wege dürfte jedoch kaum von Bedeutung sein.

Die Phase der Resorption kann in einer idealen Blutalkoholkurve nach Widmark durch einen linearen Anstieg der Äthanolkonzentration dargestellt werden (Abb. 1, S. 17). Die Gerade verläuft um so steiler, je schneller die Resorption erfolgt.

Bei der intravenösen Applikation von Alkohol ist ein entsprechender Anstieg der Blutalkoholkonzentration zu beobachten. Die Neigung der Geraden hängt in diesem Falle von der Infusions- bzw. Injektionsgeschwindigkeit und von der Konzentration der applizierten Äthanollösung ab, da eine Resorption hier nicht stattfindet.

II) Verteilung

Der Alkohol wird auf dem Blutweg in die verschiedenen Organe transportiert. Dabei ist die Verteilungsgeschwindigkeit von Äthanol aus dem Blut in die Zellen der Gewebe von verschiedenen Faktoren abhängig: Von der Permeabilität der Zellmembranen, der Austauschfläche zwischen den Kapillaren und dem Gewebe, von der Diffusionsstrecke, dem Wassergehalt des Gewebes und der Organdurchblutung;

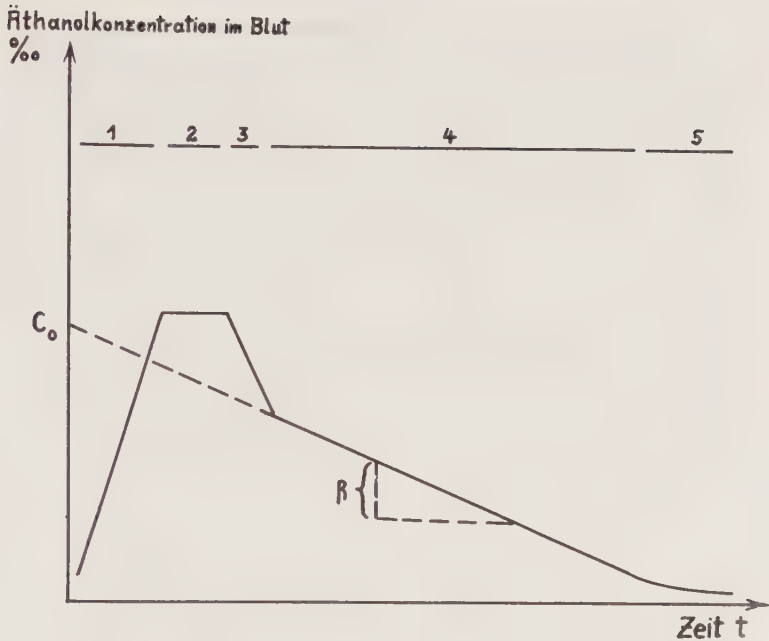


Abb. 1

Die "ideale" Blutalkoholkurve nach Widmark

- 1: Resorptionsphase;
 - 2: Phase des "Plateaus";
 - 3: Verteilungsphase (Diffusionssturz);
 - 4: Eliminationsphase;
 - 5: Phase der Elimination, bei der das Enzymsystem der Alkoholdehydrogenase (ADH) nicht mehr gesättigt ist, und somit Äthanol konzentrationsabhängig (exponentiell verlaufende Blutalkoholkurve) eliminiert wird;
- β : Äthanol-Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit;
 c_0 : gedachte Blutalkoholkonzentration, die sich im Körper im Verteilungsgleichgewicht befinden würde, wenn die aufgenommene Äthanolmenge unmittelbar nach der Zufuhr gleichmäßig im Körper verteilt wäre.

nicht zuletzt spielt auch die Alkoholkonzentration bzw. der Konzentrationsgradient zwischen Blut und Gewebe eine Rolle (KALANT 1971). So ist ein Äthanol-Konzentrationsgleichgewicht zwischen Blut und Gehirn bereits nach ca. 10 Minuten erreicht, während sich das Gleichgewicht zwischen Blut und Muskelgewebe erst nach einer Stunde einstellt. Untersuchungen von GOSTOMZYK et al (1970) haben gezeigt, daß bei Tieren, z.B. bei Mäusen, die Einstellung des Konzentrationsgleichgewichts schneller erfolgt als beim Menschen; jedoch sind die Relationen zwischen den verschiedenen Geweben ähnlich.

Bei der Messung der Äthanolkonzentrationen kann die höchste Konzentration im Harn festgestellt werden; sie ist etwa 1,3 mal so groß wie die des Blutes. Auch im Liquor cerebro spinalis ist der Äthanolgehalt größer als im Blut (ca. 120 %). Nur etwa 85 % der Äthanolkonzentration des Blutes kann dagegen im Muskel gemessen werden; noch niedriger ist die Konzentration im Gehirn und in der Leber, nämlich ca. 75 bzw. 65 % der Blutalkoholkonzentration. Die Höhe der Äthanol-Konzentration im Gewebe hängt folglich nicht von den gleichen Faktoren ab wie die Verteilungsgeschwindigkeit in die verschiedenen Gewebe, sondern allein vom relativen Wassergehalt des Gewebes zum Blut (KALANT 1971). Es ist deshalb möglich, das Gesamt-Körperwasser mit Hilfe des Verteilungsgesetzes durch Alkohol zu bestimmen (KALANT 1971, VESTAL et al 1977).

Nicht unbedeutend ist die Äthanolverteilung im Blut selbst. Es stellt sich heraus, daß die Äthanolkonzentrationen im Vollblut, im Blutplasma und im Blutserum verschieden sind. So veröffentlichen verschiedene Autoren (ELBEL 1956, KALANT 1971) für die Äthanolkonzentration durch Versuche gesicherte Blutplasma-Vollblut-Um-

rechnungsfaktoren von 0,91 bis 1,18 und Blutserum-Vollblut-Faktoren von 0,91 bis 1,12. Die relativ große Streubreite der Umrechnungsfaktoren dürfte auf verschiedene Vorbehandlungs- bzw. Verarbeitungsarten des Blutes wie z.B. Aufbewahrungsdauer und -temperatur zurückzuführen sein. Die Umrechnungsfaktoren zwischen Blutplasma und Blutserum sind praktisch gleich eins und somit vernachlässigbar.

In der idealen Blutalkoholkurve nach Widmark stellt sich die Verteilungsphase als sogenannter Diffusionssturz dar: Nach einem kurzzeitigen Plateau fällt die Äthanolkonzentration steil ab (Abb. 1, S.17). Die Verteilungsphase ist nach Widmark mit dem Übergang in den flacher verlaufenden, linear abfallenden Kurvenabschnitt beendet.

III) Elimination

Nach der Verteilung von Äthanol im menschlichen Körper bzw. teilweise bereits noch während der Verteilung beginnt die Elimination des Äthanols. Dieser Prozeß läuft im Körper gleichzeitig auf mehrere Arten ab.

Einmal wird der Alkohol zu einem geringen Prozentsatz (weniger als 10 %) über verschiedene Organe unverändert ausgeschieden, wie z.B. über die Nieren im Harn oder über die Lunge in der Atemluft. Zu einem verschwindend kleinen Teil wird Alkohol sogar über die Haut im Schweiß eliminiert (KALANT 1971, SEIFERT 1955). Bei stillenden Müttern kann Äthanol auch in der Muttermilch festgestellt werden (SEIFERT 1955).

Der größte Teil des Alkohols (über 90 %) wird jedoch endogen abgebaut, hauptsächlich in der Leber (FORSANDER 1974, GAJDES 1974, KALANT 1971, LUNDQUIST et al 1958).

Als Endprodukte des Metabolismus von Äthanol entstehen über das Acetyl-CoA schließlich Kohlendioxid und Wasser. Die wichtigsten Abbauewege von Äthanol zeigt Abb. 2 S. 24. Dabei spielen mehrere Enzymsysteme eine Rolle.

1) Enzymsysteme des Äthanolabbaus

a) Die Alkohol-Dehydrogenase

Der erste Abbauschritt von Äthanol ist die Oxidation von Äthanol zu Acetaldehyd. Diese chemische Umwandlung läuft vor allem mit Hilfe des Enzyms Alkoholdehydrogenase ADH ab, das sich im Zytoplasma der Leberzellen befindet.



Bei dieser Reaktion ist als Wasserstoff-Akzeptor NAD^+ erforderlich; es ist sogar möglich, daß das Vorhandensein des Coenzyms NAD^+ der geschwindigkeitsbestimmende Faktor der Reaktion ist und nicht die Enzymaktivität der ADH (EDWARDS et al 1967, HULTMAN 1974). Das NAD^+ steht entweder aus dem Syntheseweg für Glycerin-3-phosphat aus Dihydroxyacetonphosphat (durch Glykolyse), aus dem Citratzyklus von Oxalacetat zu Malat oder aus der Glycolyse von Pyruvat zu Lactat (Alkohol hemmt die Gluconeogenese) zur Verfügung.

Die Alkoholdehydrogenase ist ein Zink enthaltendes Metalloenzym von dimerer Struktur mit einem Molekulargewicht von etwa 80.000. Sie ist zu 80 bis 90 % in der Leber lokalisiert; andere Organe bzw. Organsysteme, wie z.B. der Gastrointestinaltrakt - hier vor allem der Magen - spielen eine geringere Rolle (v. WARTBURG et al 1964, 1971, WESTERFIELD 1961).

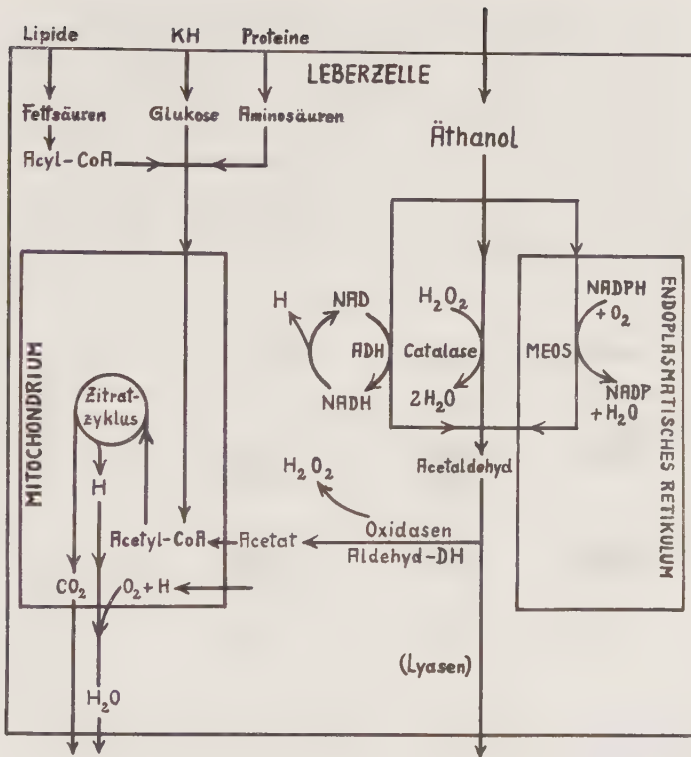


Abb. 2

Die wichtigsten Stoffwechselwege nach Äthanol. Es werden die bedeutendsten Enzyme für den Äthanolabbau und die wichtigsten Zusammenhänge des Äthanolmetabolismus mit anderen Stoffwechselwegen gezeigt.

Von großer Bedeutung dürften die verschiedenen Arten der ADH sein. Durch Chromatographie und Elektrophorese ist es gelungen, mehrere Isoenzyme der ADH zu trennen. Es erscheint zweckmäßig, diese Varianten der ADH in zwei Gruppen zu unterteilen, nämlich in die typischen und in die atypischen Alkoholdehydrogenasen. Beide Gruppen unterscheiden sich in ihrer Enzymaktivität und in ihrem Wanderungsverhalten bei Elektrophorese oder Chromatographie (v. WARTBURG et al 1964, 1966, 1971, s. Abb.3).



Abb. 3

Schematische Darstellung einer Stärke-Gel-Elektrophorese mit den wichtigsten Isoenzymen der Leber-Alkoholdehydrogenase vom Menschen (nach SMITH et al 1971).

Die Fließrichtung geht von a nach c.

Das Isoenzym a besitzt eine bedeutend geringere Enzymaktivität als die Enzyme b oder c. Auch die Isoenzyme zwischen a und b oder b und c zeigen weniger Aktivität als b und c, jedoch etwas mehr als das Isoenzym a. Beim atypischen Phänotyp der ADH ist das Isoenzym a nur sehr schwach ausgeprägt. Es existieren hier jedoch zwei Isoenzyme b' und c', die noch weiter zur Kathode gewandert sind als b bzw. c. Die Isoenzyme b' und c' des atypischen Phänotyps der Leber-ADH besitzen eine größere Enzymaktivität als die Isoenzyme b bzw. c der typischen Phänotypen.

So besitzt die atypische ADH eine bis zu sechsfach höhere Enzymaktivität der typischen ADH (EDWARDS et al 1967, v. WARTBURG et al 1965, 1966, 1968). Die Michaelis-Menten-Konstante k_m der atypischen ADH beträgt 3,2 bis 3,6 mM (vermutlich bei physiologischem pH), die k_m der typischen ADH dagegen nur 1,1 bis 1,4 mM (VESTAL et al 1976, v. WARTBURG et al 1964, 1965). Diese Isoenzyme können sowohl beim Menschen gleichzeitig in verschiedenen Organen wie Magen und Leber gefunden werden als auch gleichzeitig im selben Organ, z.B. in der Leber (LI et al 1975, SMITH et al 1972). Unterschiedliche Typen der ADH treten auch zwischen verschiedenen Rassen (FENNA et al 1971, LIEBER 1972, v. WARTBURG et al 1971) ebenso wie innerhalb einer Rasse auf (EDWARDS et al 1967, v. WARTBURG et al 1965); diese Tatsachen könnten die Alkoholunverträglichkeit mancher Menschen bzw. ganzer Rassen mit höherer ADH-Aktivität erklären.

Im Laufe des Lebens eines Menschen vollzieht sich außerdem eine Entwicklung der Alkoholdehydrogenase: So ist die ADH beim Feten zwar schon vorhanden, jedoch ihre Aktivität ist nur etwa 4 % der ADH-Aktivität beim Erwachsenen. Erst beim Fünfjährigen entspricht die ADH-Aktivität etwa der des Erwachsenen (PIKKARAIEN et al 1967, SMITH et al 1971). Abb. 4 (S.24) zeigt die wichtigsten Isoenzyme der ADH beim Fetus, beim Kind und beim Erwachsenen.

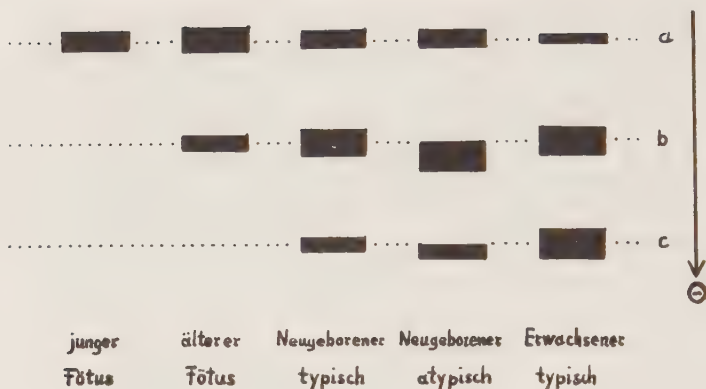


Abb. 4

Schematische Darstellung einer Stärke-Gel-Elektrophorese mit den wichtigsten Isoenzymen der Leber-Alkoholdehydrogenase von menschlichen Föten, Neugeborenen und vom Erwachsenen (nach SMITH et al 1971).

Die Fließrichtung geht von a nach c.

Das Isoenzym a besitzt eine bedeutend geringere Enzymaktivität als die Enzyme b oder c.

Der junge Fötus besitzt nur das wenig aktive Isoenzym a, wogegen beim älteren Föten außer a bereits das aktivere Isoenzym b gefunden wird, wenn auch in geringerem Maße. Erst Neugeborene besitzen alle drei Isoenzyme a, b und c, wobei c allerdings noch viel schwächer ausgeprägt ist als beim Erwachsenen. Das wenig aktive Isoenzym a ist stärker vertreten als beim Erwachsenen. Beim atypischen Phänotyp der ADH vom Neugeborenen sind zwei Isoenzyme weiter in Richtung Kathode gewandert. Diese Isoenzyme b' und c' besitzen eine größere Enzymaktivität als die Isoenzyme b bzw. c des typischen Phänotyps der ADH.

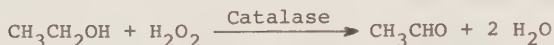
Es gibt mehrere Stoffe, die in der Lage sind, die ADH zu hemmen bzw. zu inaktivieren. Dazu gehören z.B. Schwermetallverbindungen oder Schwermetalle selbst (vor allem Kupfer, Eisen und Quecksilber), die mit den SH-Gruppen des Enzyms reagieren. Auch Pyrazol und Pyrazolderivate, Butyraldoxim, Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe, Fettsäuren bzw. ihre Amide und Schilddrüsenhormone in Einzeldosierung gehören zu den Inhibitoren der ADH (LIEBER et al 1970, v. WARTBURG et al 1971). Inwieweit das Disulfiram - bekannt als Antabus - die ADH zu hemmen vermag, ist nicht völlig geklärt, in erster Linie blockiert es die Aldehyddehydrogenase (v. WARTBURG et al 1971). Auch das Acetyl-Coenzym A, ein Zwischenprodukt des Äthanol-Stoffwechsels, scheint in der Lage zu sein, rückkoppelnd ("feed back"-Mechanismus) die ADH zu hemmen (v. WARTBURG et al 1966).

b) Die Catalase

Neben der Alkoholdehydrogenase dient die ebenso in der Leber vorhandene Catalase, eine Peroxidase, als Katalysator bei der Oxidation von Äthanol zu Acetaldehyd. Es wird vermutet, daß die Catalase maximal 20 % des Äthanol abbauf; höchstwahrscheinlich ist der Anteil des Enzyms an der Oxidation jedoch viel geringer (LIEBER et al 1972, 1976, SEIFERT 1955).

Das Catalasesystem ist außerdem von einer anderen Reaktion abhängig, nämlich vom weiteren Abbau des gebildeten Acetaldehyds durch die Oxidase; dabei entsteht Wasserstoffperoxid, der mit der Catalase bei niedrigen H_2O_2 -Konzentrationen einen instabilen Kom-

plex bildet. Bei höheren H_2O_2 -Konzentrationen kann Äthanol dann zu Acetaldehyd oxidiert werden.



Ein Hemmstoff der Catalase ist das 3-Amino- 1,2,4-triazol (v. WARTBURG et al 1971). Mit Hilfe dieser Verbindung ist es in vitro gelungen, den ungefähren Anteil der Catalase am Äthanol- und Methanolabbau bzw. die Substratspezifität des Enzyms festzustellen. Nach diesen Untersuchungen ist die Catalase im Gegensatz zur Alkoholdehydrogenase, die als das wichtigste Enzym beim Abbau von Äthanol gilt, weniger beim Äthanolmetabolismus als vielmehr für den Methanolabbau bedeutsam. Die Catalase ist in der Lage, außer Methanol und Äthanol noch Formiat und zum geringen Teil auch Propanol, Butanol und Amylalkohole zu oxidieren, allerdings - wie schon erwähnt - in vitro. Inwieweit diese Ergebnisse auch auf in vivo-Verhältnisse, vor allem auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht hinreichend bekannt (v. WARTBURG et al 1971).

Wichtiger für den Alkoholabbau als die Catalase scheint ein vor etwa 15 Jahren entdecktes Enzymsystem zu sein, das sich im endoplasmatischen Reticulum befindet, das mikrosomale Äthanol oxidierende System.

c) Das mikrosomale Äthanol oxidierende System (MEOS)

Außer der ADH und der Catalase gibt es noch ein weiteres Enzymsystem, das in der Lage ist, Äthylalkohol abzubauen. Dieses mikrosomale Äthanol oxidierende System, kurz MEOS genannt, ist im endoplasmatischen Reti-

culum lokalisiert und oxidiert außer Äthanol noch eine Menge anderer Stoffe, wie z.B. viele Arzneimittel. Bei dieser Oxidation sind ein Wasserstoffdonator, nämlich das reduzierte Coenzym NADPH, und Sauerstoff notwendig.



Die Bedeutung des MEOS für den Abbau von Äthanol ist jedoch noch nicht genügend geklärt. Man vermutet, daß von den verbleibenden 20 bis 25 % des Äthylalkohols, der nicht von der ADH metabolisiert wird, weit mehr als die Hälfte durch das MEOS abgebaut wird (LIEBER et al 1972, VESTAL et al 1976). Vor allem bei höheren Blutalkoholkonzentrationen gewinnt das MEOS für den Abbau von Äthanol an Bedeutung (HULTMAN 1974, LUNDQUIST et al 1971).

Für das MEOS werden k_m -Werte zwischen 8 und 20 mM (bei vermutlich physiologischem pH) angegeben (LIEBER et al 1972, VESTAL et al 1976). Ein Inaktivator des MEOS ist das Kohlenmonoxyd (LIEBER et al 1970). Das MEOS kann aber nicht nur gehemmt, sondern anscheinend auch zu größerer, bis zur dreifachen Aktivität angeregt werden (CARULLI et al 1971, LIEBER et al 1970, SIEGENTHALER 1976). In Tierversuchen ist nach längerer Äthanolverabreichung eine Proliferation des glatten Endoplasmatischen Reticulum zu beobachten. Diese Tatsache könnte auf eine Adaptation des MEOS an die Alkoholfuhr deuten und somit sowohl die etwas schnellere Abbaugeschwindigkeit von Äthanol bei Alkoholikern - soweit noch kein Leberschaden besteht - als auch die erhöhte Toleranz bei vielen Trinkern gegenüber Arzneimitteln, insbesondere Sedativa erklären.

d) Enzyme des Acetaldehyd- und Acetatabbaus

Der aus Äthanol entstandene Acetaldehyd kann zu Acetat bzw. dessen aktivierte Form Acetyl-CoA abgebaut werden, das im Citratzyklus dann weiter metabolisiert wird. Bei diesen Reaktionen kann eine Vielzahl von meist unspezifischen Enzymen als Katalysator wirken.

So existieren bei der Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat zwei Aldehyddehydrogenasen, die in mehreren Organen wie Leber, Magen-Darm-Trakt oder Niere, und zwar im Zytoplasma, in den Mitochondrien und Mikrosomen zu finden sind (GAJDOS 1974, LUNDQUIST 1959, v. WARTBURG et al 1971, WESTERFIELD 1961). Sie oxidieren Acetaldehyd, indem sie den Wasserstoff des Substrats auf ihr Coenzym NAD^+ übertragen. In welchem Verhältnis die beiden Dehydrogenasen beim Menschen wirksam sind, ist nicht bekannt. Ebenso läßt sich wenig über ihre in-vivo-Substratspezifität aussagen. In vitro katalysieren die Aldehyddehydrogenasen außer Acetaldehyd auch Formaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Glycolaldehyd und einige aromatische Aldehyde. In Tierversuchen mit Kaninchen konnte eine Aktivitätssteigerung der Aldehyddehydrogenasen durch Stilböstrol beobachtet werden, während Progesteron diese Enzyme hemmte (v. WARTBURG et al 1971).

Ebenso wie die Dehydrogenasen oxidieren die Xanthin-Oxydase und die Aldehyd-Oxydase Acetaldehyd und andere Aldehyde zu Acetat (GAJDOS 1974, v. WARTBURG et al 1971). Beide Enzyme sind Flavoproteine und enthalten FAD. Bei der Reaktion entsteht Wasserstoffperoxyd, das von der Catalase für die Äthanoloxydation benötigt wird. Die Oxydasen sind in größeren Mengen im Drüsengewebe zu finden.

Mehrere Enzyme lassen Acetaldehyd mit ähnlichen Stoffen so reagieren, daß bestimmte Nebenprodukte des Äthanolmetabolismus entstehen. Die Enzyme, die diese teilweise reversiblen Reaktionen katalysieren, heißen Lyasen. Eine davon, die Desoxyriboaldolase, läßt Acetaldehyd mit dem Glykolyse-Zwischenprodukt Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-Desoxyribose-5-phosphat reagieren (GAJDOS 1974, v. WARTBURG et al 1971, WESTERFIELD 1961). Diese chemische Umwandlung stellt also eine Verbindung zwischen Alkoholstoffwechsel, Pentocephosphat-Zyklus und Nukleinsäurestoffwechsel dar. Man findet die Aldolase im Drüsengewebe, hauptsächlich in der Leber und im Thymus. Zwei andere Aldolasen synthetisieren aus Acetaldehyd und Glycin die Aminosäure Threonin. Aus zwei Molekülen Acetaldehyd wird Aceton gebildet; diese Reaktion läuft in mehreren Organen ab, vor allem in der Leber (v. WARTBURG et al 1971). Physiologische bzw. pharmakologische Einzelheiten dieser Reaktionen sind bis jetzt noch nicht bekannt.

Das durch die Acetaldehyddehydrogenasen und Oxydasen aus Acetaldehyd gebildete Acetat wird zum Acetyl-Coenzym A aktiviert (v. WARTBURG et al 1971, WESTERFIELD 1961). Diese Reaktion findet in der Leber statt und ist vom verfügbaren freien Coenzym A abhängig. Solange das freie Coenzym A während des Abbaus von Äthanol erniedrigt ist, bleibt die Aktivierung von Acetat gering (AMMON et al 1967, 1969). Somit steigt der Acetatspiegel im Blut während der Äthanoloxydation. Das aktivierte Acetyl-CoA kann schließlich in alle Stoffwechselwege einmünden und damit z.B. zu Kohlendioxyd und Wasser, zu Fettsäuren (über Acyl-CoA), zu Steroidhormonen (über das "aktive Isopren") oder zu Ketonkörpern weiterverarbeitet werden (BUDDECKE 1974, FORSANDER 1974, GAJDES 1974, LIEBER 1976, SCHUMANN et al 1957).

2) Theoretische Grundlagen der Äthanolelimination

Widmarks Faktoren β und r

Die klassische Eliminationskinetik des Äthanol wurde vor allem von Widmark untersucht und in mathematischen Ableitungen niedergelegt. Nach Widmark folgt die Elimination von Äthylalkohol dem Gesetz der "nullten Ordnung" von Arrhenius, d.h. daß der Alkohol unabhängig von seiner Konzentration im Körper verstoffwechselt wird. Diese Eliminationskinetik gilt jedoch erst oberhalb einer gewissen minimalen Äthanolkonzentration; darunter verläuft die Blutalkoholkurve nicht linear, sondern nach einer e-Funktion (s. Abb. 1, S. 17).

Für die Elimination von Äthylalkohol gilt nach Widmark für den Bereich des linearen Abfalls der Blutalkoholkurve:

$$C_t = C_0 - \beta \cdot t$$

Dabei ist C_t die Äthanolkonzentration im Blut zur Zeit t , t die Zeit nach Beginn der Äthanolelimination, also nach der Applikation des Alkohols, β der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit und C_0 die gedachte Äthanolkonzentration, die sich im Körper im Verteilungsgleichgewicht befinden würde, wenn die aufgenommene Äthanolmenge unmittelbar nach der Verabreichung, d.h. zur Zeit $t = 0$, gleichmäßig im Körper verteilt wäre (ELBEL 1956, SEIFERT 1955, WIDMARK 1932). C_0 könnte man auch durch den Ausdruck $\frac{A_0}{G \cdot r}$ definieren, wobei A_0 die aufgenommene Äthanolmenge, G das Körpergewicht und r der Verteilungskoeffizient ist. Die in einer bestimmten Zeiteinheit eliminierte Äthanolmenge $\frac{A}{t}$ ist folglich das Produkt aus dem Körpergewicht G , dem Vertei-

lungskoeffizienten r und aus β , dem Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit t :

$$\frac{A}{t} = G \cdot r \cdot \beta \quad \text{oder} \quad A = G \cdot r \cdot \beta \cdot t$$

A ist die zur Zeit t umgesetzte Äthanolmenge.

Man berechnet für den Menschen eine stündliche Eliminationsleistung von durchschnittlich 150 mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde oder ca. 16 mg Äthanol pro 100 ml Blut pro Stunde (KALANT 1971). Demnach ist die im Körper zur Zeit t noch verbliebene Äthanolmenge

$$A_t = G \cdot r \cdot (C_0 - \beta \cdot t) \quad \text{oder} \quad A_t = G \cdot r \cdot C_t$$

Schließlich läßt sich annähernd die aufgenommene Äthanolmenge A_0 berechnen:

$$A_0 = G \cdot r \cdot (C_t + \beta \cdot t)$$

Der Eliminationsfaktor β , der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit t , ist nach Widmark unabhängig von der zugeführten Äthanolmenge. In einer "idealen" Blutalkoholkurve stellt β die Neigung der Geraden, d.h. des linearen Kurvenabschnittes dar (s. Abb. 1, S. 17).

Der Verteilungsfaktor r ist der Teil der Gesamtkörpermasse, in dem die zur Zeit t noch verbliebene Alkoholmenge A_t theoretisch verteilt wäre, um die gleiche Konzentration wie C_t zu erreichen (KALANT 1971). Die Größe r ist die verteilungsaktive oder "reduzierte" Körpermasse (ELBEL 1956, WIDMARK 1932).

Für die forensische Begutachtung reichen diese Berechnungsmöglichkeiten der klassischen Äthanol eliminationskinetik nach Widmark - etwas modifiziert für

die moderne Computertechnik - sicherlich aus. Handelt es sich um ein Verkehrsdelikt, nimmt man einen 60-Minuten-Eliminationsfaktor β_{60} von 0,10 bis 0,12 (in Promille gerechnet) an. Bei der Frage einer Straftat im Rausch, der im Sinne der verminderten Zurechnungsfähigkeit zur Exkulpation des Beschuldigten führen kann, muß ein höheres β_{60} , nämlich mindestens 0,15 angewendet werden (MACHATA et al 1971, SEIFERT 1955). Für den Widmark-Faktor r scheint ein Wert um 0,7 am sinnvollsten zu sein (KALANT 1971, KOPUN et al 1977, SEIFERT 1955).

Ob die klassischen Vorstellungen zur Eliminationskinetik von Widmark für die Physiologie oder Pharmakologie genügen, sollte zumindest kritisch untersucht werden. So fordert z.B. Widmark - wie schon erwähnt - die Unabhängigkeit des Faktors β von der zugeführten Äthanolmenge bzw. von der Äthanolkonzentration. Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß β doch nicht völlig unabhängig von der Äthanolkonzentration ist (ELBEL 1956, SEIFERT 1955, WAGNER 1976, WILKINSON et al 1975).

An Hand der folgenden Arbeiten über die Pharmakokinetik nach intravenöser Äthanolinfusion beim Menschen soll deshalb versucht werden, genauere Kenntnisse über die Elimination von Alkohol zu gewinnen. Es soll untersucht werden, ob die klassischen Vorstellungen über die Pharmakokinetik von Alkohol nach Widmark immer noch den heutigen Erkenntnissen entsprechen.

C) Versuche über die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen

Veröffentlichungen von Alkoholversuchen beim Menschen, die über die Pharmakokinetik nach intravenöser Äthanolinfusion berichten, sind - wie schon erwähnt - sehr selten. Die folgenden Arbeiten sind die einzigen jüngeren Datums, die für die Untersuchung der Äthylalkoholkinetik, wenn auch mit den bereits in der Einleitung erläuterten Einschränkungen, verwertbar sind.

Da die meisten Autoren verschiedene Konzentrationseinheiten verwenden, werden zum besseren Vergleich der Versuchsergebnisse die Äthanolkonzentrationen - soweit möglich - sowohl in der Originaleinheit als auch in Promille ($\text{‰} = \text{g Äthanol/kg Blut}$) verwendet. Außerdem werden die Promille-Werte nicht vom Serum, sondern vom Vollblut angegeben. Dabei werden folgende Umrechnungsfaktoren verwendet:

Für die Umrechnung vom Blutserum (Blutwasser) auf Vollblut wird bei Männern der Faktor 1,18 benützt, bei Frauen der Faktor 1,16. Für das spezifische Gewicht von Vollblut wird 1,057 angenommen.

I) Die Bedeutung der extrahepatischen Äthanolelimination bei der Bestimmung des Leber-Blutflusses mit Hilfe von Äthanol.

1961 veröffentlichten LARSEN und Mitarbeiter eine Arbeit über den extrahepatischen Äthanolabbau. Dabei untersuchte er Zusammenhänge zwischen der Alkoholelimination und dem Leber-Blutfluß.

Versuchsmethode:

Zur Verfügung standen acht Patienten ohne erkennbare Leber- oder Stoffwechselerkrankung, außerdem noch drei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, deren Leberfunktion stark beeinträchtigt war. Alle Versuchspersonen wurden vorher klinisch untersucht. Während des Experiments mußten die Patienten liegen. Als Prämedikation wurden 200 mg Phenobarbital gegeben.

Der Alkohol wurde intravenös verabreicht, entweder in einer einmaligen Injektion innerhalb 10 Minuten oder als Infusion durch eine geeichte Infusionspumpe nach einer Anfangsdosis von 1500 mg Äthanol. Die Konzentration der Äthanolinfusionen bzw. -injektionen und das Lösungsmittel von Äthanol wurden vom Autor nicht angegeben.

Zur Bestimmung des Blutflusses in der Leber wurde den Patienten 2 bis 6 mg Bromsulphalein pro Minute nach einer Anfangsdosis von 100 bis 150 mg Bromsulphalein infundiert.

Über eine Kubitalvene wurde ein Katheter in eine Lebervene des rechten Leberlappens eingeführt. Bei Erreichen des Gleichgewichts von Zufuhr und Elimination, spätestens eine Stunde nach Infusionsbeginn, wurde gleichzeitig aus diesem Katheter und aus einem Katheter in der A. femoralis Blut in heparinsierte Spritzen abgezogen. Dies wurde alle 15 Minuten zwei Stunden lang wiederholt. Die Äthanolkonzentration im Blut wurde mit der ADH-Methode bestimmt, wie sie LARSEN 1959 beschrieben hatte, das Bromsulphalein im Plasma wurde nach GAEBLER (1945) bestimmt.

Die Berechnung des Blutflusses in der Leber mit Hilfe der peripheren Alkoholkonzentration erfolgte folgendermaßen:

Bei der einmaligen Injektion (Methode 1) wurde die Konzentration, bei der die Äthanol-Eliminationskurve sich abzuflachen beginnt, als die Differenz der Blut-Äthanolkonzentrationen zwischen der Arterie und der Lebervene in der Anfangsphase aufgefaßt. Die Gesamtelimination des Äthanols wurde aus der Eliminationskurve errechnet. Der Blutfluß in der Leber wurde errechnet, indem man die Gesamtelimination durch die Konzentration bei der Abflachung der Eliminationskurve dividierte.

Bei der Dauerinfusion (Methode 2) wurde eine konstante Alkoholmenge infundiert, eine geringere Menge als die, die während des linearen Teils der Eliminationskurve nach einer einmaligen Injektion abgebaut wurde. Nach 60 Minuten war die Blut-Äthanolkonzentration in der Peripherie konstant. Der Blutfluß in der Leber wurde nun berechnet, indem die pro Minute infundierte Menge durch die Konzentration dividiert wurde, die man für identisch mit der Differenz zwischen Arterien- und Lebervenenkonzentration hielt.

Außerdem wurde der Blutfluß in der Leber noch mit der Bromsulphalein-Probe nach BRADLEY (1945) bestimmt.

V Versuchsergebnisse:

Die Ergebnisse der Versuche mit der einmaligen Injektion sind in Tab. 1 (S.36) zusammengefaßt, die der Versuche mit der Dauerinfusion in Tab. 2 (S.37).

Ver- suchs- per- son	Äthanol- Gesamt- elimi- nation	Äthanol						Äthanol- elimination in der Leber	Äthanol- elimination außerhalb der Leber
		Methode 1		Methode 2		Bf (Brom- sulphalein) in % des Bf (Äthanol) Methode 2	Bf (Brom- sulphalein) in % des Bf (Äthanol) Methode 2		
		K _A	Bf	Dav	Bf				
	g	mg/l	% ml/min	mg/l	% ml/min	ml/min	mg/min	mg/min	mg/min
1	10,92	78	55 0,052	420 52	0,049 1500	1290	86	67,1	10,9
2	10,92	90	50 0,046	1800 52	0,049 1700	1350	78	70,2	19,8
3	15,66	103	45 0,042	2290 46	0,043 2240	1910	85	87,9	15,1
4+	11,74	69	— —	— 40	0,037 1750	990	57	39,6	29,4
5+	9,40	55	45 0,042	1220 25	0,023 2200	1590	72	39,8	15,2

Tab. 1

Blutfluß in der Leber (Äthanol bzw. Bromsulphalein) und die Elimination von Alkohol in und außerhalb der Leber (nach LARSEN et al 1961).
Die Ergebnisse von Methode 2 basieren sowohl auf der Äthanol-Konzentrationskurve von der Peripherie als auch auf der Kurve von der Lebervene.

K_A = Äthanolkonzentration im Blut bei Abflachen der Äthanol-Eliminationskurve
Bf = errechneter Blutfluß in der Leber
Dav = durchschnittliche Differenz der Blut-Äthanolkonzentrationen zwischen Arterie und Lebervene während des geradlinigen Teils der Eliminationskurve
+ = Patienten mit Leberzirrhose

Ver- suchs- per- son	infund. Äthanol (Gesamteli- mination) mg/min	Blut-Äthanolkonzentration		Durchschnitt von Diff. Art.-Lebervene mg/l	Durchschnitt in Leber (Bl) ml/min	Äthanol- elimination durch Leber mg/min	Äthanol- elimination extrahepatisch mg/min
		Durchschnitt in Peripherie mg/l	°/oo				
6	61,5	28,3	0,027	28,3	1480	41,9	19,6
7	51,6	31,8	0,030	31,2	1250	39,0	12,6
8	44,4	24,2	0,023	22,9	1670	38,2	6,2
9	60,6	39,9	0,038	37,3	1230	45,9	14,7
10	66,2	52,2	0,049	49,6	1170	58,0	8,2
11*	70,3	84,5	0,080	50,4	1090	54,9	15,4

* Patient mit Leberzirrhose

Tab. 2

Äthanol elimination durch die Leber und extrahepatisch während einer Dauerinfusion von Äthanol (nach LARSEN et al 1961).

Beide Versuche zeigten, daß unter den angewandten Bedingungen bei den Patienten mit normaler Leberfunktion der Alkohol, der in die Leber gelangte, praktisch vollständig durch die Leber metabolisiert wurde. Bei den drei Patienten mit Leberzirrhose war die Äthanol elimination über die Leber geringer als bei den Lebergesunden. In allen Fällen war die Alkoholelimination durch die Leber niedriger als die Gesamtelimination (Tab. 1, 2, S. 36 bzw. 37), was auf eine Alkoholabbaumöglichkeit des Körpers auch außerhalb der Leber schließen läßt. In Abb. 5 (S. 39) sind die Ergebnisse aus Tab. 2 graphisch mit der Alkoholkonzentration im Blut (A. femoralis) aufgetragen: Die Elimination in der Leber ist annähernd der Äthanolkonzentration proportional. Diese Tatsache dürfte auf die praktisch vollständige Elimination des in die Leber transportierten Äthanols durch die gesunde Leber bei der verwendeten Konzentration zurückzuführen sein.

Die Differenz zwischen Gesamtelimination und der Elimination in der Leber ist die extrahepatische Elimination. In Abb. 5 (S. 39) sieht man die beträchtliche Streuung der extrahepatischen Elimination, wobei keine Beziehung zur Alkoholkonzentration erkennbar ist. Der Mittelwert der extrahepatischen Elimination der drei Patienten mit normaler Leberfunktion von Tab. 1 betrug 15,3 mg/min., die der Patienten mit normaler Leberfunktion von Tab. 2 12,3 mg/min.

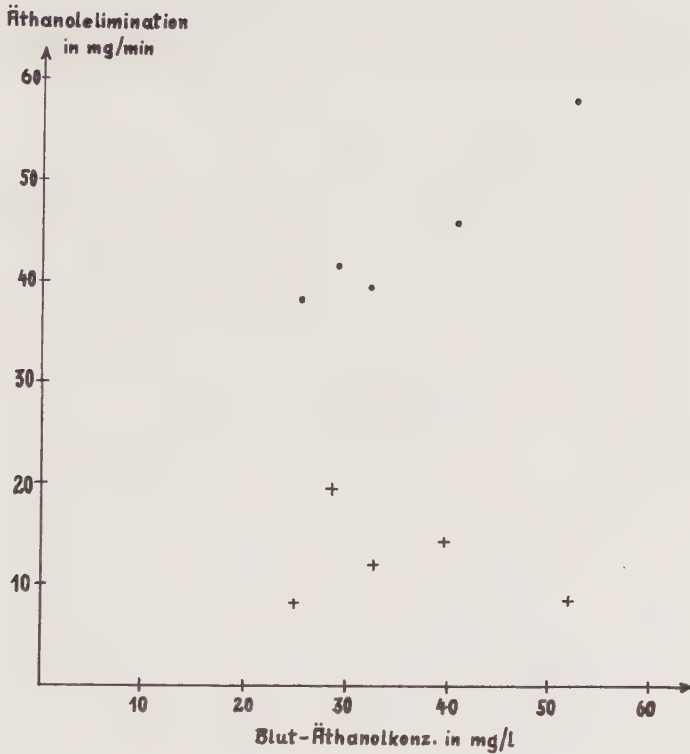


Abb. 5

Beziehung zwischen Äthanolkonzentration in der Peripherie und der Elimination durch die Leber • bzw. der extrahepatischen Elimination + (nach LARSEN et al 1961).

II) Äthanolstoffwechsel und Bildung von freiem Acetat
in der menschlichen Leber.

LUNDQUIST und Mitarbeiter untersuchten 1962 die biochemische Umwandlung von Äthanol und die Entstehung von Acetat im menschlichen Körper.

Versuchsmethode:

Bei den neun männlichen bzw. bei der einen weiblichen Versuchsperson war weder ein Leberleiden noch eine Stoffwechselkrankheit bekannt. 12 Stunden vor Versuchsbeginn mußten die Probanden nüchtern bleiben. Außerdem wurde ihnen 200 mg Phenobarbital verabreicht. Aus einem Cournan-Katheter in einer der rechten Lebervenen und aus einem Polyaethylenkatheter in der A. femoralis wurde gleichzeitig Blut in heparinisierte Spritzen abgezogen. Die Untersuchungen umfaßten eine Kontrollperiode ohne Alkohol und eine mit Äthanol von je 30 Minuten Dauer.

20 Minuten vor der Kontrollperiode verabreichte man 150 mg Sulfobromophthalein (BSP), und anschließend wurde mit einer intravenösen BSP-Infusion von durchschnittlich 4,7 mg pro Minute begonnen. 4 - 6 Blutproben wurden zur Bestimmung von BSP, 2 bis 3 Proben zur Bestimmung von Acetat und in einigen Fällen 2 bis 3 Proben zur Glukose-, Ketonkörper und Laktat-Bestimmung aus beiden Kathetern entnommen. Außerdem wurden nach ca. 15 Minuten O_2 -Sättigung, O_2 -Druck, CO_2 -Druck und pH-Wert bestimmt.

Beim Versuch mit Alkohol wurde einleitend (außer bei einem Probanden wegen Venenspasmus) 70 mmol (= 322 mg) Äthanol i.v. gespritzt und gleichzeitig mit einer Dauerinfusion (2,7 mmol = 12,5 mg Äthanol pro Minute

i.v. bis Versuchsende) begonnen. Das Lösungsmittel von Äthanol und die Konzentration der injizierten bzw. infundierten Äthanollösung wurden von Lundquist nicht bekanntgegeben. Fünf bis acht Blutproben wurden zur BSP- und Äthanol-Bestimmung, vier bis sechs Proben zur Acetat-, Ketonkörper-, Glukose- und Laktat-Bestimmung und eine Probe wie beim ersten Teil des Versuchs in der Mitte des Experiments zur Bestimmung von O_2 -Sättigung, O_2 - und CO_2 -Druck und pH-Wert entnommen. Die Werte im Plasma wurden nach speziellen Methoden ermittelt:

Äthanol bestimmte man nach einer modifizierten enzymatischen Methode (ADH- bzw. NAD^+ -Reaktion), wie sie LUNDQUIST 1959 beschrieben hatte; Acetat nach einer spezifischen Methode von LUNDQUIST et al (1961); BSP nach der Methode von GAEBLER (1945); Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat nach HANSEN (1959) und Laktat nach HORN (1959).

Der Blutfluß in der Leber wurde nach BRADLEY (1945) berechnet. In anderen Versuchen wurde die Verteilung von Äthanol und Acetat auf Erythrozyten und Blutplasma gemessen, wobei sich Äthanol proportional dem Wassergehalt, Acetat dagegen nach dem Donnan-Gleichgewicht verteilte, solange bis die Konzentration in der wässrigen Phase der Erythrozyten ca. 90 % der Konzentration in der wässrigen Phase des umgebenden Plasmas betrug. Mit Hilfe des Hämatokrit konnte man dann auf den Gesamtblut-Wert schließen. Die O_2 -Sättigung wurde mit einem Reflektometer gemessen, pO_2 mit einer Quecksilbertropfelektrode, pCO_2 und pH nach Astrup, und die Hb-Konzentration mit einer spektralphotometrischen Methode. Den O_2 -Gehalt des Blutes errechnete man aus der O_2 -Sättigung und der O_2 -Kapazität.

Versuchsergebnisse:

In der folgenden Abb. 6 wird ein Beispiel für die Äthanol- bzw. Acetatkonzentration im Blutplasma, gewonnen aus dem Blut der A. femoralis und der Leber-vene, gezeigt.

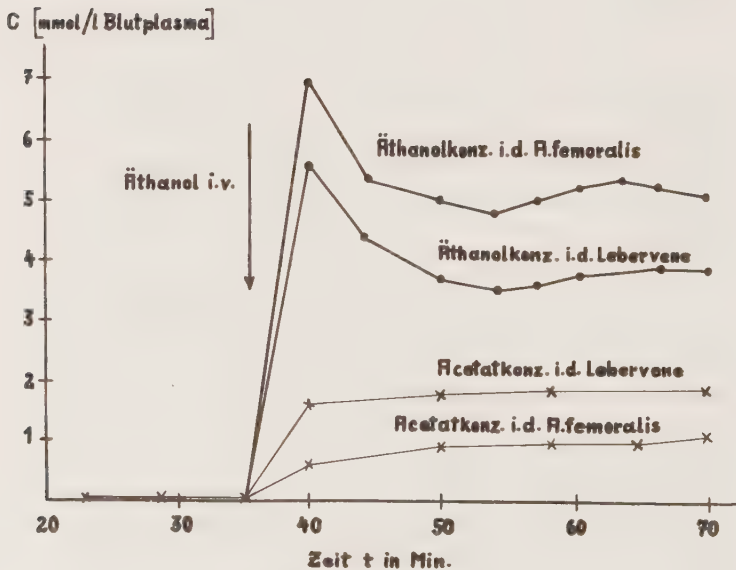


Abb. 6

Repräsentativer Versuch (nach LUNDQUIST et al 1962): Äthanol- und Acetatkonzentration im Blutplasma (A. femoralis und Lebervene). Die Äthanolinfusion dauerte etwa 30 Minuten. Die Blutproben zur Konzentrationsbestimmung wurden nur bis kurz nach Infusionsende entnommen.

Bei Beginn der Äthanolinfusion stiegen die Äthanolkonzentrationen in der Arterie und in der Lebervene steil an, um dann ca. 5 Minuten nach Infusionsbeginn wieder zu fallen und nach weiteren 10 Minuten etwa gleich hoch zu bleiben. Die Acetatkonzentrationen in der Arterie und in der Lebervene erreichten ca. 5 Minuten nach Infusionsbeginn einen konstanten Spiegel. Die Differenz zwischen der arteriellen und der venösen Äthanol- bzw. Acetatkonzentration änderte sich innerhalb des Versuches nur wenig, wobei die Äthanolkonzentration in der Arterie immer höher war als in der Lebervene; bei der Acetatkonzentration war es umgekehrt. Leider stellte Lundquist den Äthanolkonzentrationsverlauf nur in einem einzigen "repräsentativen" Versuch an Hand eines Diagramms dar. Außerdem fehlen entsprechende Zahlenwerte, so daß an Hand dieser Versuche nicht sehr viel über die Pharmakokinetik von Äthanol ausgesagt werden kann. Ein weiterer Nachteil ist, daß Lundquist nicht lange genug die Äthanol- bzw. Acetatkonzentration gemessen hat, und somit eine Beurteilung des eigentlichen Abfalls der Äthanolkonzentrationskurve nach Beendigung der Äthanolinfusion unmöglich ist.

In einem Fall stieg die arterielle Äthanolkonzentration während des Experiments stetig von 2 auf 4 mmol/l (ca. 0,07 bzw. 0,15 %) an. Die Differenz zwischen der arteriellen und der venösen Alkohol- bzw. Acetatkonzentration blieb jedoch auch hier konstant (Tab. 3, S.44).

Bei allen Versuchen war die Acetat-Produktion in den inneren Organen größer als 50 % des Äthanol-Abbaus. Die durchschnittliche Senkung des Blutflusses in der Leber während der Äthanolinfusion war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Es korrelierten O_2 -Verbrauch und Äthanol-Abnahme in den Bauchorganen ($r = + 0,69$), ebenso die Acetat-Produktion mit dem Blutfluß in der Leber ($r = + 0,73$).

Alter	Geschl.	Größe	Gew.	Blutfluß in der Leber	durchschn.				Äthanol-Acetat-		Acetatprod. Äthanolabbau × 100	
					Konzentration Äthanol	Plasma- Acetat	arterio-venöse Konz. Differenz Äthanol	arterio-venöse Konz. Differenz Acetat	abbau in den Bauchorg.	prod.		
		cm	kg	l/min	mmol	mmol	mmol	mmol	mmol/min	mmol/min	%	
1				Kontrollperiode:	2,14							
35	m	172	79	1,74	4,70	0,81	1,23	-0,70	2,14	1,21	56	
2				Kontrollper.:	1,36							
37	m	174	78	1,23	2,59	0,78	1,64	-0,80	1,80	0,99	55	
3				Kontrollper.:								
22	m	172	62	1,95	1,70	0,78	0,91	-0,76	1,78	1,47	83	
4				Kontrollper.:	1,47							
27	m	169	64	1,30	2,78	0,59	0,89	-0,93	1,15	1,20	104	
5				Kontrollper.:	1,53							
45	w	159	40	1,47	7,52	0,95	1,56	-0,88	2,29	1,29	56	
6				Kontrollper.:	1,61							
56	m	161	38	1,62	3,28	0,80	0,82	-0,84	1,33	1,35	101	
7				Kontrollper.:	1,17							
21	m	177	68	1,31	4,67	0,84	0,67	-0,61	0,87	0,80	92	
8				Kontrollper.:	1,77							
32	m	170	63	1,48	3,08	0,43	0,84	-0,76	1,24	1,13	91	
9				Kontrollper.:	1,46							
19	m	172	61	1,14	3,11	0,82	1,39	-0,73	1,58	0,83	53	
10				Kontrollper.:	2,23							
18	m	180	63	1,47	2,97	0,79	0,89	-0,54	1,31	0,79	60	
Durchschnitt				Kontrollperiode:	1,64							
					1,42	3,64	0,76	1,07	-0,76	1,55	1,11	75
						≈ 0,14%		≈ 0,04%		≈ 0,06%		

Tab. 3

Abhängigkeit der Acetatproduktion in den inneren Organen von der Äthanolzufuhr (nach LUNDQUIST et al 1962). Die Konzentrationen sind Durchschnittswerte mehrerer Proben.

Die geringe Anzahl der Versuche dürfte jedoch keine Verallgemeinerung dieser Ergebnisse rechtfertigen.

Die venöse Konzentrationsänderung der gesamten Ketonkörper war bei keinem Versuch signifikant, außer bei einem, wo die Nettoproduktion von Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat beim Kontrollversuch 0,10 mmol, beim Versuch mit Alkohol 0,18 mmol betrug (Tab. 4).

Verhältnis von der Acetoacetat- zur β -Hydroxybutyrat-Konz. in mmol					Verhältnis während der Äthanolzufuhr in % der Kontrollperiode	
Kontrollperiode			Vers.m.Äthanol		Art.	Lebervene
Art.	Lebervene		Art.	Lebervene		
4	0,12	0,24	0,16	0,14	133	58
5	0,35	0,42	0,29	0,25	83	60
6	0,26	0,43	0,21	0,19	81	44
7	0,22	0,30	0,16	0,15	74	50
8	0,22	0,18	0,25	0,17	114	94
9	1,00	1,10	1,10	0,61	110	55
10	0,23	0,32	0,21	0,17	91	53
Durchschnitt					98	59

Tab. 4

Änderungen im Verhältnis Acetoacetat zu β -Hydroxybutyrat im Blutplasma während des Alkohol-Abbaus (nach LUNDQUIST et al 1962).

Meist wurden 2 Proben während der Kontrollperiode, 4 bis 6 Proben während der Äthanolzufuhr entnommen. Die arterio-venöse Konzentrationsdifferenz an Gesamt-Ketonkörpern änderte sich nach Infusionsbeginn nur sehr wenig.

Das Verhältnis von Acetoacetat zum β -Hydroxybutyrat im Blut aus der Lebervene nahm während allen Versuchen mit Äthanol signifikant ab (Tab. 4, S.45).

Die arterielle Laktat-Konzentration stieg in den drei untersuchten Fällen nach Äthanolinfusion an. Dieser Anstieg wird nicht ausschließlich durch eine Laktat-Produktion in der Leber verursacht. Bei zwei weiteren Versuchen konnte man eine geringe Produktion in den Bauchorganen messen (ca. 0,14 mmol pro Minute), während die arterielle Laktat-Konzentration auf ca. 0,02 mmol/l pro Minute stieg (Tab. 5).

	Zeit nach Versuchs- beginn	Laktatkonz.		Diff.	Durch- schnitt	Glukosekonz.		Diff.	Durch- schnitt
	min	Art.	Lebervene	mmol		Art.	Lebervene	mmol	
Kontroll- periode	25	1,13	1,37	-0,24	-0,04	4,75	5,88	-1,13	-0,51
	35	1,28	1,27	0,01		4,76	5,00	-0,24	
	45	1,29	1,18	0,11		4,87	5,04	-0,17	
Versuch mit Äthanol	55	1,62	1,67	-0,05	-0,06	5,20	5,04	0,16	0,14
	65	1,83	1,82	0,01		5,27	4,89	0,38	
	75	2,04	2,16	-0,12		5,19	5,09	0,10	
	85	2,16	2,25	-0,09		4,68	4,98	-0,24	

Tab. 5

Änderung der Laktatkonzentration im Blutplasma aus der Arterie und der Lebervene während des Alkoholmetabolismus (nach LUNDQUIST et al 1962).

In den Lebervenen veränderte sich die Blutzucker-Konzentration erheblich; daraus kann man allerdings nur ungenau auf die Netto-Glukosebilanz in den Bauchorganen schließen. Die Glukose-Produktion in den Bauchorganen sank meist während der Äthanol-Infusion, ebenso der pH-Wert des venösen Blutes durchschnittlich 7,40 auf 7,35. Es muß also Säure entstanden sein. Tab. 6 (S. 48) zeigt, daß durchschnittlich 74 % des O₂-Verbrauchs für die Oxidation von Äthanol und Acetat gebraucht wurde.

Abschließend muß nochmals erwähnt werden, daß diese Arbeit relativ wenig direkte Aussagen über die Äthanol-Pharmakokinetik macht. Die Untersuchungen geben jedoch gewisse Aufschlüsse über den weiteren Abbau von Äthanolmetaboliten in und außerhalb der Leber.

III) Äthanolstoffwechsel bei Personen mit typischer und atypischer Leber-Alkoholdehydrogenase

EDWARDS veröffentlichte mit seinen Mitarbeitern 1967 eine Arbeit über den Alkoholabbau nach i.v. Infusion. Die Untersuchung wurde an 23 Personen ohne Lebererkrankung vor einer Laparotomie (Peptisches Ulcus oder Erkrankung der Gallenblase) durchgeführt. Außerdem entnahm man aus der Leber Biopsiematerial zur Bestimmung des Alkoholdehydrogenase-Typs.

Methode:

Der Äthanolinfusions-Test wurde in den zwei Tagen vor der Operation durchgeführt. Die Versuchspersonen lagen während des Versuches ruhig, waren jedoch nicht nüchtern. Die meisten Patienten erhielten bis zum Versuchsbeginn Antacida oder andere Medikamente.

	O ₂ -Verbrauch in den Bauchorganen	arterio-ven. O ₂ -Diff.	O ₂ -Verbrauch für die Oxidation von Äthanol zu Acetat (Leber)				Gesamt-O ₂ -Verbrauch für die Oxidation im Verh. zum gemessenen O ₂
	mmol/min	mmol/l	mmol/min	%*	mm/min	%*	%
1	Kontrollperiode: 4,37 4,50	2,06 2,59	2,14	48	1,86	41	89
2	Kontrollper.: 3,48 3,40	2,54 2,77	1,80	53	1,63	48	101
3	Kontrollper.: 4,33 4,35	2,06 2,23	1,78	41	0,62	14	55
4	Kontrollper.: 2,28 2,14	1,56 1,65	1,15	54	0	0	54
5	Kontrollper.: 4,02 3,61	2,64 2,46	2,29	63	1,52	42	105
6	Kontrollper.: 3,44 3,98	2,14 2,46	1,33	34	0	0	34
7	Kontrollper.: 2,86 2,50	2,46 1,92	0,87	35	0,14	6	41
8	Kontrollper.: 2,59 2,10	1,47 1,43	1,24	59	0,22	11	70
9	Kontrollper.: 3,26 2,63	2,23 2,32	1,58	60	1,50	57	117
10	Kontrollper.: 4,42 3,08	1,96 2,10	1,31	43	1,04	34	77
Durchschnitt	Kontrollper.: 3,48 3,22	2,10 2,19	1,55	49	0,85	25	74
*% des gemessenen O ₂ -Verbrauchs in den inneren Organen							

Tab. 6

Sauerstoff-Verbrauch in den inneren Organen im Verhältnis zum Alkoholmetabolismus (nach LUNDQUIST et al 1962). Es wurde dabei angenommen, daß bereits ein Teil des Äthanol in der Leber zu CO₂ und H₂O oxidiert worden war und deshalb nicht als Acetat in der Lebervene ermittelt werden konnte.

Jedem Probanden wurde über eine Kubitalvene 0,5 ml pro kg Körpergewicht absolutes Äthanol infundiert, das mit 500 ml 5 %iger Dextroselösung verdünnt war. Die Infusion lief gleichmäßig über einen Zeitraum von 30 Minuten. Aus der Kubitalvene am anderen Arm wurden alle 30 Minuten 2 1/2 Stunden lang nach Infusionsende Blutproben entnommen, die dann bei einer Temperatur von + 4° C aufbewahrt wurden. Zur Blutgerinnungshemmung wurde Heparin verwendet. Innerhalb 72 Stunden waren die Äthanol-Konzentrationen bestimmt, wobei die Blutalkohol-Bestimmung nach Kozelka und Hine etwas modifiziert durchgeführt wurde (KENT - JONES et al 1954): Es handelte sich dabei um eine Dampf-Destillation in Schwefelsäure, gefolgt von einer Dampf-Destillation in einer Lösung, die HgCl_2 und NaOH enthielt. Diese Methode zeichnete sich durch große Genauigkeit aus; vor allem gab es keine Beeinflussung durch andere Blutbestandteile.

Das Biopsiematerial wurde unter Sicht bei der Operation gewonnen. Die Proben wogen zwischen 200 und 700 mg. Innerhalb weniger Minuten wurden sie auf 4° C abgekühlt und innerhalb 30 Minuten verarbeitet. Man bediente sich dabei der Methode nach v. WARTBURG et al (1965) zur Bestimmung der Leber-Alkoholdehydrogenase LADH mit frischem Leberhomogenat. Allerdings wurde dabei die doppelte Konzentration von Thioharnstoff zur Hemmung des atypischen Enzyms verwendet, nämlich $6,6 \times 10^{-1}$ Mol bei einem pH von 8,8.

Der Proteingehalt im Leberhomogenat wurde mit der Biuretreaktion bestimmt.

Außerdem wurde versucht, eine ADH-Aktivität im Urin nachzuweisen; dabei sammelte man Urin von einem Patienten mit Verschlußikterus und von einer gesunden Person.

Jede Urinprobe wurde sofort nach der Ausscheidung auf 4° C abgekühlt. 500 ml Sammelurin wurden dann über einen Zeitraum von acht Stunden mit Hilfe der Vakuumextraktion durch Kollodiumfilter bei 4° C auf 1 ml konzentriert. Das Urinkonzentrat wurde 12 Stunden lang gegen destilliertes Wasser dialysiert, d.h. die Kristalloide wurden von den Kolloiden getrennt. 0,1 ml des Konzentrats mit den Kolloiden wurde zur ADH-Aktivitätsbestimmung verwendet.

50 mg Stratum corneum wurden mit einer Nagelschere von der Fingerspitze weggeschnitten, um eine mögliche ADH-Aktivität in der Haut festzustellen. Das Gewebestückchen zerkleinerte man in 1 ml 0,05 molaren Natriumphosphat-Puffer (pH 7,0). Mit 1000 g wurde das Homogenat 15 Minuten lang zentrifugiert; der Überstand wurde dann für die Aktivitätsmessung verwendet.

Der Blut-Äthanolspiegel senkte sich linear auf 10 mg pro 100 ml Blut. Der Abbau wurde nach einer statistischen Methode mit dem "Prinzip des kleinsten Quadrates" berechnet (BAILEY 1959). Die Einheit der Äthanolabnahme war die Masse Äthanol in mg pro 100 Gramme Blut pro Stunde.

Widmarks Faktor "r" wurde für jede Versuchsperson errechnet:

$$r = \frac{\text{infundierte Äthanolmenge [g]}}{\text{Körpergewicht [kg]} + \frac{\text{theoretische Blutäthanol-}}{\text{Konz. zur Zeit 0 [mg/g]}}$$

Schließlich wurde die Äthanolabbau-Geschwindigkeit (ethanol degradation rate = EDR) in mg pro kg Körpergewicht pro Stunde mit der Formel

$$\text{EDR} = \text{Konz.} \cdot 10 \cdot r$$

bestimmt.

Die Blutäthanol-Konzentration wurde in mg pro 100 ml gemessen. Für das spezifische Gewicht von Blut wurde 1,00 angenommen.

Ergebnisse:

Die Untersuchungen der Leberhomogenate zeigten, daß zwei Patienten eine atypische Leber-Alkoholdehydrogenase besaßen. Dieses Enzym wies eine etwa siebenmal so große Aktivität auf wie die typische LADH. Auch unter verschiedenen Versuchsbedingungen unterschied sich die Aktivität der atypischen LADH von der der typischen.

Untersucht wurde außerdem der Einfluß der Trinkgewohnheiten der männlichen Probanden mit typischer LADH auf die Äthanol-Abbaugeschwindigkeit EDR (mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde). Acht Antialkoholiker hatten eine mittlere EDR von 108,3 ($\pm$ 2,59 Standardabweichung s), während fünf Versuchspersonen mit regelmäßigem Alkoholkonsum eine durchschnittliche EDR von 11,3 ($\pm$ 5,04 s) besaßen. Regelmäßiger Alkoholkonsum scheint auf Grund dieser Ergebnisse also keinen wesentlichen Einfluß auf die EDR zu haben. Keiner der letztgenannten Patienten zählte jedoch zu den Alkoholikern.

Als weiteres wurde der Einfluß des Geschlechts untersucht. Die durchschnittliche EDR von 17 Männern mit typischer LADH betrug 111,4 ($\pm$ 1,99 s), wogegen die vier Frauen eine mittlere EDR von 95,5 ($\pm$ 4,03 s) besaßen. Es besteht also ein signifikanter Unterschied ($t = 3,49$, 19 Freiheitsgrade, $P < 0,01$).

Die EDR bei der weiblichen Testperson mit atypischer LADH war 125,4, wobei der Wert mehr als zwei Standardabweichungen höher lag als bei den vier anderen Patientinnen mit normaler LADH ($95,5 \pm 4,03$). Beim männlichen Exploranden mit atypischer LADH war die EDR fast

gleich der EDR der übrigen Männer mit typischer LADH (111,4 $\pm$ 1,99), nämlich 113,6.

Die durchschnittliche EDR aller Versuchspersonen mit typischer LADH betrug 108,4 ($\pm$ 10,2 s), die der beiden Probanden mit atypischer LADH 119,5.

Sämtliche Versuchsergebnisse zeigt Tab. 7 (S.53).

IV) Die Wirkung von Alkohol bei drohender Frühgeburt

FUCHS und Mitarbeiter (1967) untersuchten den Einfluß von intravenös appliziertem Äthanol auf die Wehen bei drohender Frühgeburt.

Es war bekannt, daß Äthanol die Oxytocin-Ausschüttung während der Geburt bzw. Laktation beim Kaninchen und während der Laktation beim Menschen verhindert. Es wurde deshalb angenommen, daß wenn Oxytocin die Geburtswehen bewirkt, auch Alkohol einen Einfluß auf die Uteruskontraktionen haben müsse.

Versuchsmethode:

Eine Gruppe von 68 Patientinnen wurde mit Äthanol wegen drohenden Frühgeburtswehen zwischen der 21. und 36. Schwangerschaftswoche behandelt. Eine bevorstehende Frühgeburt wurde diagnostiziert, wenn leichtere bis starke Uteruskontraktionen häufig und regelmäßig eine Stunde oder länger beobachtet wurden. In 16 Fällen war ein Blasensprung schon vor oder nach Einsetzen der Uteruskontraktionen erfolgt. War die Zervix über 5cm erweitert, wurden keine Maßnahmen zur Hemmung der Geburtswehen ergriffen. Bei sechs Patientinnen wurde eine Zwillingsschwangerschaft diagnostiziert. Bei vier

Ritter	Geschlecht	Alkohol-Konsum der Untersuchten	Körpergewicht [kg]	Rithanolwerte		ADH-Werte auf Grund der Leberbiopsie				LADH-Typ
				Ritfall der Blut-Rithanol-Konzentration [mg/100 ml - Std.]	γ	Rithanolabscheidungs-geschw. EDR [mg/kg-Std.]	Enzymaktivität bei pH 8,0 ohne Harnsäure [Δ 366/Min.-gProtein]	pH 8,0	pH 4,0	
	[Jahre]							pH 8,0 mit Harnsäure		
1	58	m	65,00	19,3	0,5131	99,0	19,5	2,41	1,19	T
2	36	m	58,64	47,3	0,6860	118,7	18,1	2,34	1,18	T
3	54	w	50,00	21,3	0,5902	125,4	138,4	0,45	0,26	R
4	44	m	50,45	18,4	0,6617	121,9	236	2,68	1,51	T
5	52	m	72,27	20,9	0,5179	108,1	14,6	2,40	1,26	T
6	58	m	53,64	17,3	0,6704	115,6	18,9	1,65	1,05	T
7	44	w	51,82	15,4	0,6186	95,5	21,5	1,77	1,19	T
8	36	m	60,45	19,2	0,5837	108,9	18,1	1,38	1,27	T
9	54	m	53,18	17,8	0,5837	101,5	29,2	1,86	1,39	T
10	40	w	48,18	13,3	0,6752	90,1	27,9	1,76	1,24	T
11	42	m	66,82	16,9	0,7091	119,8	22,1	1,81	1,21	T
12	57	m	51,82	17,8	0,5672	101,2	22,8	2,12	1,28	T
13	53	m	58,64	17,8	0,6058	108,0	21,8	1,74	1,18	T
14	61	m	69,34	19,4	0,5539	107,6	24,3	1,90	1,41	T
15	36	m	63,64	17,9	0,5658	101,5	26,6	1,91	1,41	T
16	63	m	70,91	17,3	0,6800	118,0	41,8	1,89	1,41	T
17	54	m	52,73	19,5	0,6590	89,7	32,4	1,83	1,29	T
18	27	w	61,36	15,3	0,7385	115,0	29,5	1,62	1,27	T
19	45	m	77,27	16,9	0,6357	107,0	21,4	1,84	1,31	T
20	27	m	50,36	18,6	0,6737	126,0	23,3	4,77	4,20	T
21	55	w	77,73	22,8	0,4706	107,0	40,5	1,61	0,97	T
22	56	m	56,36	18,3	0,6437	118,0	43,6	2,11	4,51	T
23	59	m	79,09	21,0	0,5596	115,6	46,3	0,33	0,39	R

Mittel: 17,6
 $\approx 0,17\%$ pro Std.

RR = initialkoholiker
 T = typische LADH
 R = atypische LADH

Tab. 7

Versuchsergebnisse bei 23 Probanden wovon zwei eine atypische Leber-Alkoholdehydrogenase besaßen (nach EDWARDS et al 1967)

Frauen war schon eine Cerclage nach Shirodkar durchgeführt worden. Ein Drittel der Frauen hatte leichtere Uteruskontraktionen, zwei Drittel mittelstarke bis starke. Die Zervixerweiterung betrug meist 2cm oder mehr.

Weitere fünf Patientinnen wurden in Verbindung mit einer Cerclage mit Äthanol behandelt, drei wegen drohender Frühgeburt nach dem Eingriff und zwei prophylaktisch.

Einer dritten Gruppe von zehn Frauen wurde Alkohol während des Initialstadiums einer spontanen Wehe in der 37. bis 42. Schwangerschaftswoche verabreicht.

Bei zwei Drittel der Patientinnen mit drohenden Frühgeburtswegen wurden die Uterusbewegungen durch einen externen Tokographen (Parturiometer, entworfen von Malmström) aufgezeichnet. Beim Rest der Frauen wurde die Uterusaktivität durch Palpation festgestellt. Bei regelmäßigen Kontraktionen wurde mit einer intravenösen Infusion von Äthanol begonnen. Die Alkoholkonzentration im Blut wurde bestimmt, indem man in gewissen Zeitabständen den Alkoholgehalt der Atemluft mit einem "Breathalyzer" der Stephenson Corporation (RED BANK, New Jersey) maß.

50 ml sporenfreier, steriler 95 % Äthylalkohol wurde mit 450 ml 5 % Dextroselösung gemischt. Dies ergab eine 9,5 % v/v Alkohollösung, ein Liter enthielt also 75,4 g.

Den ersten 43 Patientinnen wurde in der ersten Stunde 12,5 ml der Infusionslösung pro kg Körpergewicht verabreicht. Während den folgenden Stunden infundierte man eine Erhaltungsdosis von 1,25 ml pro kg pro Stunde. Der plötzliche Konzentrationsanstieg an Alkohol im Blut bewirkte öfters Übelkeit, Erbrechen und körperliches Unbehagen. Außerdem konnte die Erhaltungsdosis den durch die Anfangsdosis erreichten Blutspiegel meistens nicht

lange genügend hoch halten. Die Dosierung wurde deshalb geändert: Zuerst wurden 15 ml pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwei Stunden gegeben. Dann wurde auch die Erhaltungsdosis auf 1,5 ml pro kg pro Stunde erhöht. Bei dieser Dosierung fühlten sich die Patientinnen weniger unwohl, und der Alkohol-Blutspiegel blieb bei der Erhaltungsdosis ziemlich konstant. Der Blutspiegel bewegte sich dabei zwischen 0,09 und 0,16 % (0,9 bzw. 1,6 ‰).

Die Äthanolinfusion wurde verschieden lange fortgesetzt. Hörten die Uteruskontraktionen auf, wurde die Erhaltungsdosis sechs Stunden gegeben, dauerten sie an, wurde weiterinfundiert. Bei 17 Patientinnen wurde die Infusion vor sechs Stunden abgebrochen, bei fünf, weil die erwünschte Wirkung sofort einsetzte, bei 12, weil man keine Wirkung erzielte, da die Fruchtblase sprang, oder weil eine Leukozytose oder Fieber auftraten. 19 Frauen erhielten die Äthanolinfusion sechs Stunden lang, 22 noch länger. Bei zehn Schwangeren mußte die Infusion wiederholt werden, da Uteruskontraktionen nach der ersten Behandlung wieder auftraten.

Ergebnisse:

Äthanol übte in allen Fällen einen hemmenden Effekt auf die Uterusaktivität aus. Bei 43 Patientinnen hörten die Kontraktionen völlig auf, bei 25 nahmen die Kontraktionen sowohl an Intensität als auch an Häufigkeit bemerkenswert ab.

Die Therapie galt als erfolgreich, wenn die Wehen sistierten, und die Geburt um mindestens drei Tage hinausgeschoben wurde. Dies gelang bei 35 von den 52 Schwangeren mit intakter Fruchtblase, jedoch bei

keiner der 16 Frauen, bei denen ein Blasensprung schon erfolgt war. 30 der 35 Neugeborenen kamen erst nach der 37. Schwangerschaftswoche auf die Welt.

Der Therapieerfolg war fraglich, wenn die Wehen zwar aufhörten, jedoch innerhalb 48 Stunden wieder einsetzen und eine Geburt herbeiführten, was bei zehn Frauen mit intakter Fruchtblase und bei sieben mit einem Blasensprung geschah.

Erfolglos war die Therapie, wenn innerhalb 24 Stunden die Wehen nicht sistierten und eine Geburt erfolgte.

Die Behandlung mit der anfänglichen Dosierung war in 21 von 43 Fällen erfolgreich, während die Behandlung mit der erhöhten Dosis in 14 von 25 Fällen Erfolg zeigte. Dieses Ergebnis war wahrscheinlich nicht nur auf den konstanteren Alkohol-Blutspiegel mit letzterer Dosierung zurückzuführen, sondern auch darauf, daß bei den Patientinnen durch den langsameren Konzentrationsanstieg weit weniger Beschwerden auftraten.

Bei einer Frau mit einer Zwillingsschwangerschaft wurden nach einer Stunde nach Therapiebeginn keine Kontraktionen mehr festgestellt; einige Zeit später traten die Kontraktionen trotz doppelter Erhaltungsdosis wieder auf. 45 Minuten nach Wiedereinsetzen der Wehen erfolgte die Geburt. Die Blutalkoholkonzentration der Mutter betrug 0,15 % (1,5 ‰), die der beiden Neugeborenen 0,18 bzw. 0,17 % (1,8 bzw. 1,7 ‰). Die Zwillinge wurden in gutem Allgemeinzustand geboren.

Die Äthanolkonzentrationen im Blut stiegen bei einer Dosierung von 12,5 ml Äthanol pro kg Körpergewicht innerhalb einer Stunde nach dieser Zeit auf 0,09 bis 0,17 % (0,9 bzw. 1,7 ‰). Bei den meisten Patientinnen fiel anschließend der Alkoholspiegel bei einer Erhaltungsdosis von 1,25 ml Äthanol pro kg Körpergewicht

pro Stunde innerhalb der nächsten ein bis zwei Stunden um so steiler ab, je höher die maximale Äthanolkonzentration nach der ersten Stunde gewesen war. Erreichte die Blutalkoholkurve dann eine Konzentration von etwa 0,10 % (1,0 ‰), so sank der Äthanolspiegel bedeutend langsamer als über diesem Wert (Abb. 7a und 7b, S. 58 und S. 59).

Bei einer Dosierung von 15 ml/kg innerhalb der ersten zwei Stunden stiegen die Äthanolkonzentrationen im Blut auf 0,12 bis 0,16 % (1,2 bzw. 1,6 ‰). Anschließend blieben die Alkoholspiegel während der Infusion mit einer Erhaltungsdosis von 1,5 ml/kg · Stunde nach einem leichten kurzzeitigen Abfall annähernd konstant. Die Äthanolkonzentrationen lagen dabei zwischen 0,09 und 0,15 % (0,9 bzw. 1,5 ‰). In einem Fall stieg der Alkoholspiegel sogar wieder von 0,10 % (1,0 ‰) auf 0,15 % (1,5 ‰) an (Abb. 7a und 7b).

V) Intravenöse Äthanolanästhesie; eine Untersuchung über die Dosierung und über die Alkohol-Blutspiegel

DUNDEE veröffentlichte 1970 Untersuchungen zur Dosierung bei der Anästhesie mit Äthanol; außerdem wurden noch die Alkohol-Blutspiegel nach der Äthanolinfusion gemessen.

Methode:

Bei ca. 400 Patienten überprüfte Dundee, welche Menge Äthanol zur Narkose notwendig war. Die Infusion wurde aus 55 ml (44 g) absolutem Alkohol und 400 ml Ringer- bzw. isotonischer Kochsalzlösung hergestellt. Die gewonnene 8 % w/v bzw. 10 % v/v Lösung wurde meistens innerhalb 4 -5 Minuten infundiert, nachdem noch 0,6 mg

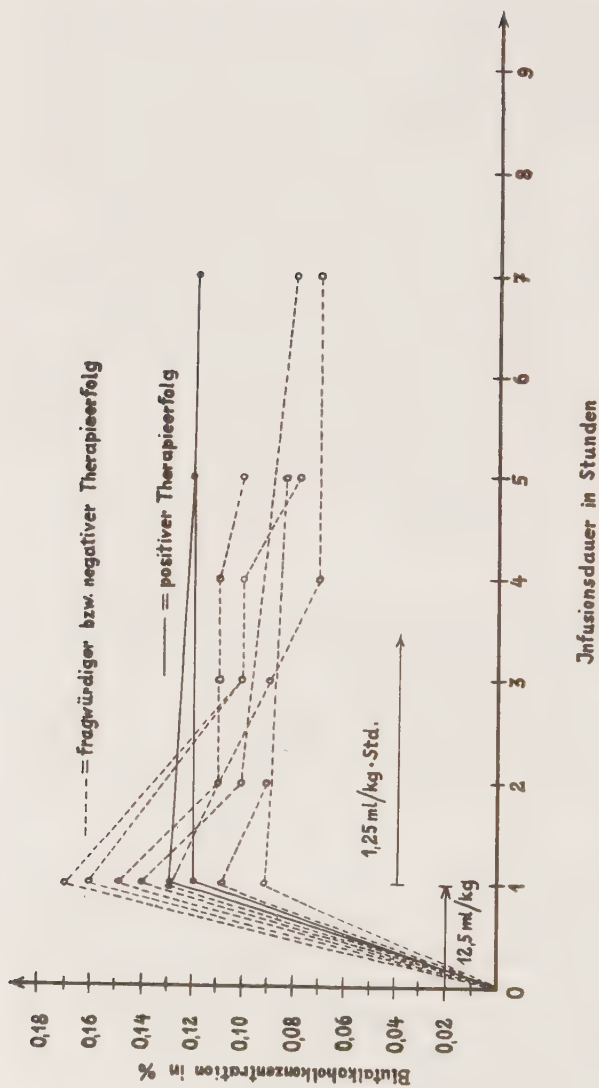


Abb. 7a

Alkoholkonzentration im mütterlichen Blut (nach FUCHS et al 1967). Therapieerfolg bei einer Dosierung von 12,5 ml 9,5 %iger Äthanollösung pro kg Körpergewicht in der ersten Stunde und 1,25 ml 9,5 %iger Lösung pro kg pro Stunde als Erhaltungsdosis.

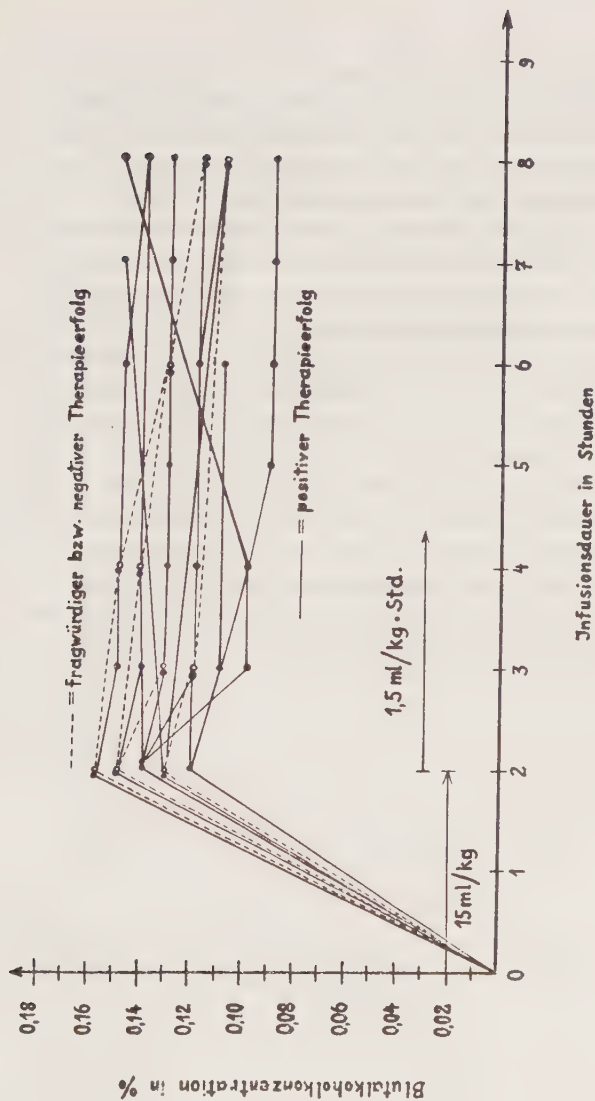


Abb. 7b

Alkoholkonzentration im mütterlichen Blut (nach FUCHS et al 1967). Therapieerfolg bei einer Dosierung von 15 ml 9,5 %iger Äthanollösung pro kg Körpergewicht in der ersten Stunde und 1,5 ml 9,5 %iger Lösung pro kg pro Stunde als Erhaltungsdosis.

Atropin verabreicht worden war. Wenn nötig, wurden bis zu 550 ml dieser Lösung gegeben. Genügte diese Menge immer noch nicht, den Patienten einzuschläfern oder ihn zumindest genügend schläfrig zu machen, um ohne Probleme mit der Gesichtsmaske das Lachgas-Sauerstoff-Gemisch anwenden zu können, verabreichte man zusätzlich 10 bis 20 mg Methohexital. Das Barbiturat war ebenso bei Erregung oder Delirium kurz vor der Bewußtlosigkeit indiziert.

Zur Alkoholbestimmung im Blut wurden 1 Minute nach Beendigung der Infusion gleichzeitig aus einer Arterie und aus einer Vene Blutproben entnommen. Dazu wurde bei 12 Patienten 300 bis 500 ml Alkohollösung verschiedener Konzentration über einen Zeitraum von 1 1/2 bis 11 Minuten infundiert. Bei fünf der Patienten entnahm man noch 5 bis 7 zusätzliche Blutproben im Minutenabstand. Die Äthanolkonzentration wurde dann mit Hilfe der Gas-Chromatographie (Flammenionisations-Gaschromatograph Perkin Elmer Modell F - 11) ermittelt.

Ergebnisse:

Die Patienten reagierten auf Äthanol als Narkotikum völlig verschieden. Einige waren bei einer Dosis noch wach, bei der andere völlig narkotisiert waren. Normalerweise genügte - außer bei sehr schneller Infusion (3 bis 4 Minuten) - eine Dosis von 0,8 bis 1 mg Äthanol pro kg Körpergewicht (ca. 1 ml absoluter Alkohol pro kg), um den Patienten einzuschläfern (Tab. 8). Die Infusion wurde mit dem Eintritt der Narkosewirkung sofort beendet.

Infusionsdauer Min.	durchschnittliche Dosis	
	mg/kg völlig narkotisiert	sehr schläfrig
3	0,56	0,61
4	0,77	0,74
5	0,99	0,70
6	0,95	0,72
7	0,85	0,72
8	0,82	0,80

Tab. 8

Durchschnittliche Alkoholdosierung im Verhältnis zur Infusionsdauer (nach DUNDEE 1970).

Um eine geringere Streuung beim Auftragen der mittleren wirksamen Dosierungswerte in ein Koordinatensystem zu erhalten, drückte Dundee die Dosierung nicht in $\text{mg/kg} \cdot \text{Min.}$ aus, sondern in $\text{mg/kg} \cdot \sqrt{\text{Min.}}$. Dadurch wurde die Differenz zwischen der höchsten und der niedrigsten wirksamen Dosierung wesentlich verringert (Tab. 9).

	Dosierung in $\text{mg/kg} \cdot \text{Min.}$		Dosierung in $\text{mg/kg} \cdot \sqrt{\text{Min.}}$	
	Durchschnitt	Diff. zwischen d. Mittelwerten	Durchschnitt	Diff. zwischen d. Mittelwerten
bewußtlos	173 ± 18	$t = 1,71$ $0,10 > p > 0,05$	332 ± 28	$t = 1,21$ $0,30 > p > 0,20$
sehr schläfrig	137 ± 18	$t = 1,13$ $0,30 > p > 0,20$	293 ± 17	$t = 3,04$ $p < 0,001$
wach	120 ± 9		229 ± 12	

Tab. 9

Methoden zur Darstellung der mittleren Alkoholdosis (nach DUNDEE 1970).

Durch die Darstellung der durchschnittlichen Äthanoldosisierung in $\text{mg/kg} \cdot \sqrt{\text{Min.}}$ wurde die Differenz zwischen höchster und niedrigster wirksamen Dosierung wesentlich verringert, die Differenz zwischen der niedrigsten wirksamen Dosierung jedoch vergrößert.

Dundee gelang es durch diese Darstellungsweise, einen signifikanten Unterschied bezüglich der Dosierung zwischen den drei Bewußtseinsstadien "bewußtlos", "sehr schläfrig" und "wach" zu finden. Die mittlere Dosierung für eine wirksame Narkose mit Äthanol ergab dann:

Dosierung	173 mg/kg · Min.
Dosierung bei einem Patienten mit 60 kg	10,4 g/Min.
durchschnittl. Infusionsdauer	5 Min.
durchschnittl. Gesamtdosis	0,87 g/kg oder 1 ml/kg

Die Äthanol-Konzentrationsunterschiede im Blut zwischen Arterie und Vene 1 Minute nach Infusionsende zeigt die Tab. 10.

	Infusionsdauer	Infusionsmenge	arteriovenöser Äthanolgradient	
	[Min.]	[ml]	[mg/100 ml]	[‰]
schnelle Infusion (bis 3 Min.)	2	300	280	2,73
	1½	300	77	0,75
	2	220	190	1,85
	3	425	119	1,16
	4	550	29	0,28
	5	400	19	0,18
	5	550	36	0,34
	7	300	3	0,03
langsame Infusion (über 7 Min.)	7	400	3	0,03
	8	410	1	0,01
	9	350	34	0,32
	11	500	4	0,04

Tab. 10

Äthanol-Konzentrationsdifferenz im Blut zwischen Arterie und Vene nach Infusion einer 5 bis 10 %igen Äthanollösung (nach DUNDEE 1970).
Blutentnahme 1 Minute nach Infusionsende.

Der Gradient näherte sich gewöhnlich 0, wenn die Infusion länger als 7 Minuten dauerte. Wurde der Alkohol rascher infundiert, erniedrigte sich der Gradient innerhalb 3 bis 4 Minuten nach der Infusion; bei sehr schneller Infusion dauerte es jedoch bis zu 7 Minuten, bis sich die Alkoholkonzentrationen in die Arterie und Vene anglichen (nach DUNDEE 1970).

Repräsentative Werte des Äthanolspiegels nach einer schnellen und einer langsamen Infusion zeigen Abb. 8a und 8b (S. 65 und S. 66). Weitere Werte sind in der Arbeit leider nicht angegeben.

Die Alkoholkonzentration kurz nach dem Einschläfern des Patienten nahm im arteriellen Blut sehr rasch ab, im venösen Blut jedoch schnell zu. Bei einem narkotisierten Patienten konnte im venösen Blut 1 Minute nach einer 3-Minuten-Infusion kein Alkohol festgestellt werden. Nach Ende einer langsameren Infusion fiel sowohl die Konzentration in der Arterie als auch in der Vene.

Zur Bestimmung der Alkoholkonzentration, bei der Bewußtlosigkeit eintrat, wurden 51 Patienten ausgewählt. Tab. 11 (S. 67) zeigt, daß der Alkoholspiegel signifikant ($t = 2,71$; $p < 0,025$) mit der Infusionsdauer stieg. Bei schneller Infusion (44 g Äthanol) lagen die Werte ungefähr bei 200 mg/100 ml Blut (ca. 1,9 ‰).

In Abb. 9 (S. 68) wird die große Streubreite der Konzentrationswerte nach einer 4 bis 6 Minuten dauernden Infusion (44 g Äthanol) deutlich. Bei einer Äthanolkonzentration im Blut von über 200 mg/100 ml waren alle Versuchspersonen bewußtlos.

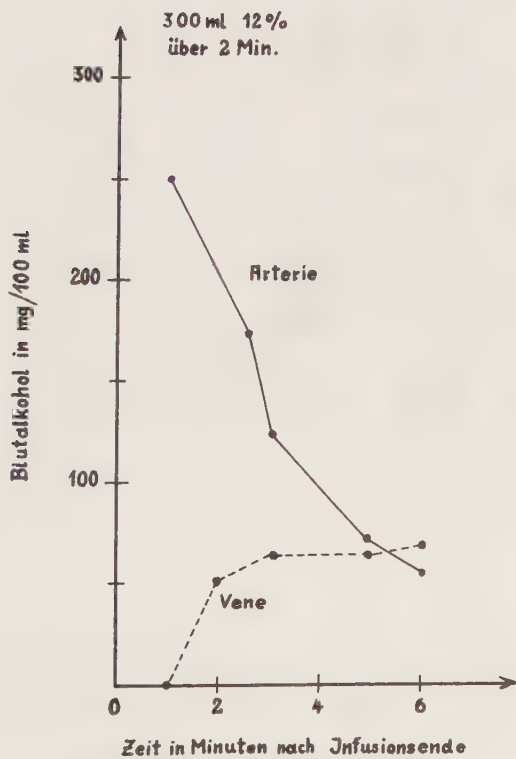


Abb. 8a

Äthanolkonzentration im Blut nach intravenöser Infusion (nach DUNDEE 1970).

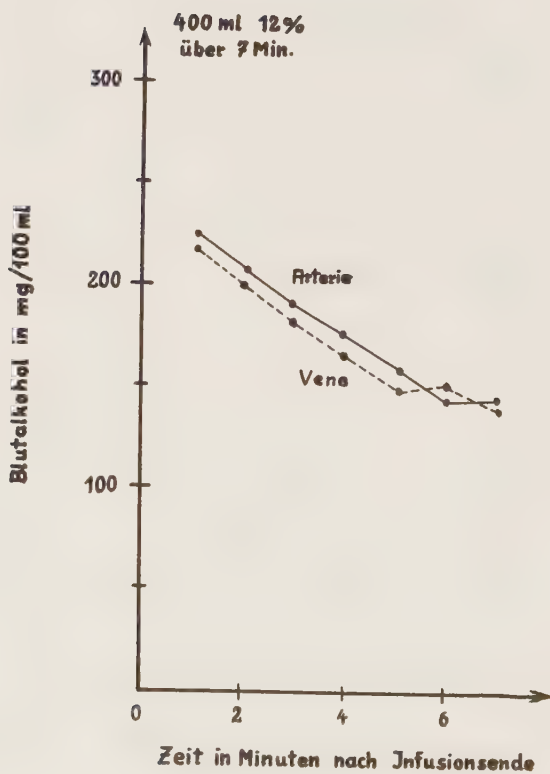


Abb. 8b

Äthanolkonzentration im Blut nach intravenöser Infusion (nach DUNDEE 1970).

Blutproben aus	Infusions- dauer	Patienten- anzahl	Äthanolgehalt im Blut		
			Mittelwerte		Grenzwerte
	Min.		mg/100 ml	‰	mg/100ml
Vene	-3	6	178 ± 19	1,68 ± 0,18	104-228
	4-6	14	186 ± 12	1,76 ± 0,11	117-270
	7-10	7	197 ± 13	1,86 ± 0,12	141-236
	11-	6	234 ± 14	2,21 ± 0,13	200-286
gesamt		33	196 ± 5	1,85 ± 0,05	104-286
Arterie	4-6	10	213 ± 19	2,01 ± 0,18	174-328
	7-	8	252 ± 22	2,38 ± 0,21	196-368
gesamt		18	230 ± 15	2,16 ± 0,14	174-368

Tab. 11

Mittlere Blutalkoholspiegel bei Eintritt des Schlafes (nach DUNDEE 1970).

Den Patienten wurde vor der Infusion 0,6 mg Atropin verabreicht.



Abb. 9

Alkoholspiegel im venösen Blut 3 bis 4 Minuten nach einer 4 bis 6 Minuten dauernden Infusion (nach DUNDEE 1970).

VI) Alkoholspiegel in Blut, Urin und Atemluft nach schneller intravenöser Äthanolinfusion

Kurze Zeit später untersuchten DUNDEE und Mitarbeiter (1970) die Äthanolkonzentration in Blut, Harn und Atemluft nach schneller i.v. Infusion von Alkohol.

Methode:

Die Untersuchungen wurden an 12 freiwilligen Patientinnen vorgenommen, die sich einem kleineren gynäkologischen Eingriff unterziehen mußten. Die Versuchspersonen leerten ihre Blase; anschließend wurde ihnen Atropin und Diazepam verabreicht. Bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen wurde noch 300 bis 500 ml einer 5 %igen Dextroselösung intravenös appliziert. Die 8 %ige w/v Alkohollösung wurde innerhalb vier bis sechs Minuten in einer Dosierung von 0,8 g Alkohol pro Körpergewicht infundiert, jedoch insgesamt nicht mehr als 500 ml der Infusionslösung. Sobald die Patientinnen das Bewußtsein verloren, wurde ein Dauerkatheter in die Blase eingeführt, der bis zu sechs Stunden nach der Operation liegen blieb.

4, 7 1/2, 15, 22, 30, 45 und 60 Minuten nach der Beendigung der Infusion und dann alle 30 Minuten wurden 5 Stunden lang gleichzeitig aus einer Kubitalvene Blutproben und aus dem Katheter Harn entnommen.

Die Blutproben wurden sofort in Glasgefäße mit Natriumfluorid und Calciumoxalat als Konservierungsmittel gegeben, die Urinproben in einen fest verschlossenen Plastikbehälter, wo sie bei 4° C bis zur Untersuchung aufbewahrt wurden. Die Äthanolbestimmung wurde mit Hilfe der Gaschromatographie durch einen Flammenionisations-Gaschromatographen (Perkin Elmer-Modell F 11) durchgeführt.

Die Atemluft wurde nach zweiminütiger Beatmung mit O_2 (200 bis 300 ml/Min.) in einem Zweiliterbehälter an der Beatmungsmaske aufgefangen und sofort in einen geeichten Äthanographen (Etzlinger, Genua), wie er zur Zeit in Nordirland im Gebrauch ist, abgelassen. Transport und Untersuchung der Atemluft erfolgte in der gleichen Weise, wie auch die Polizei mit diesem Gerät routinemäßig arbeitet. Die jeweils dazugehörigen Venenblutproben wurden immer eine Minute nach Auffangen der Atemluft entnommen. Nach der Narkose konnte die Atemluftanalyse so lange nicht mehr durchgeführt werden, bis die Patienten fähig waren, selbstständig direkt in den Äthanographen zu atmen, in der Regel eine Stunde nach Narkoseende.

Bei 9 von 12 Patientinnen wurde eine vollständige Probenreihe bis zu 270 Minuten durchgeführt.

Ergebnisse:

Trotz der möglichst standardisierten Untersuchungsmethode erhielt man während der ersten Stunde nach der Infusion eine erhebliche Streuung der einzelnen Urinwerte. Die Konzentration im venösen Blut war nach Einstellung des arteriovenösen Gleichgewichts, was nach ca. 4 Minuten eintrat, einigermaßen konstant (160 - 235 mg/100 ml = 1,51 - 2,24 ‰). Die höchste Urinkonzentration reichte jedoch von 120 bis 258 mg/100 ml; der Zeitpunkt des Maximums war ebenso unterschiedlich. Das Verhältnis Harn- zu Venenblutkonzentration betrug beim Alkoholkonzentrations-Maximum 1,07 bis 2,24. Außer bei einer Versuchsperson erreichte der Harnalkoholspiegel den Blutalkoholspiegel innerhalb der ersten halben Stunde nach Infusionsende.

Die mittleren Konzentrationswerte von 10 Patientinnen zeigt Abb. 10.

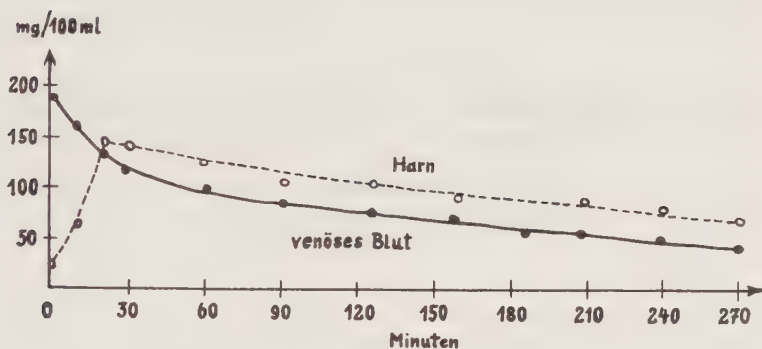


Abb. 10

Mittlere Äthanolkonzentration in venösem Blut und im Harn nach i.v. Infusion von 0,8 g/kg innerhalb 4 bis 6 Minuten (nach DUNDEE et al 1970).

Etwa eine halbe Stunde, nachdem der Äthanolspiegel im Harn den Blutalkoholspiegel erreicht hatte, setzte ein konstanter Abfall beider Werte ein. Die einzelnen Äthanolkonzentrationen im Blut der jeweiligen Patientinnen wurden vom Autor nicht veröffentlicht. Die Verhältnisse Urin- zu Blutspiegel unterschieden sich bei diesen Personen deutlich (Abb. 11).

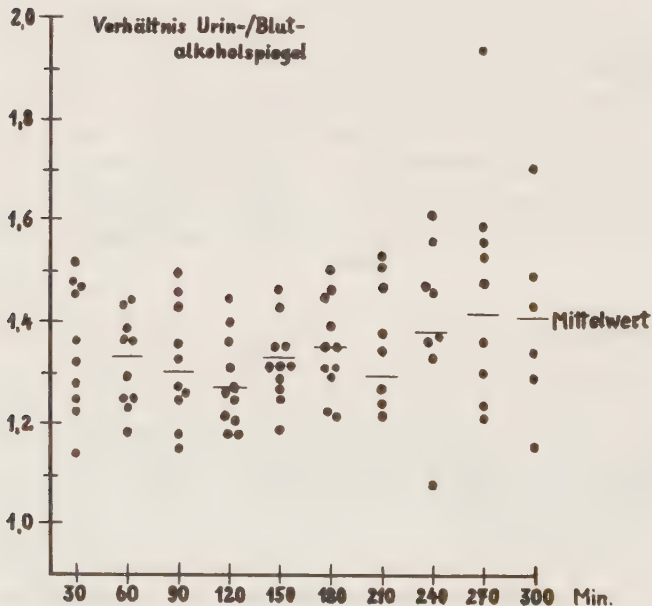


Abb. 11

Einzel- und Mittelwerte (waagrechte Striche) vom Verhältnis Urin- zu Blutalkoholspiegel zu verschiedenen Zeiten nach schneller Äthanolinfusion (nach DUNDEE et al 1970).

Ein Mittelwert wurde bei 30 Min. nicht berechnet, da die Alkoholkonzentration im Harn die Konzentration im Blut noch nicht überstieg.

Die Werte der insgesamt 97 Beobachtungen ergaben hier einen Durchschnitt von $1,35 \pm 0,015$ für das Verhältnis Urin- zu Blutalkoholspiegel (Grenzwerte 1,07 - 1,98). Dabei wurde beobachtet, daß bei jeder einzelnen Patientin das Verhältnis Urin- zu Blutspiegel während der Zeit zwischen 60 und 240 Minuten nach der Infusion annähernd konstant blieb (Abb. 12).

Verhältnis Urin-/Blutalkoholspiegel

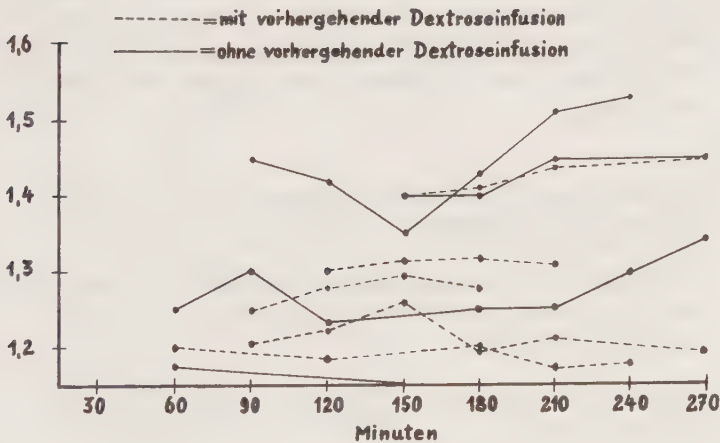


Abb. 12

Einzelwerte vom Verhältnis Urin- zu Blutalkoholspiegel bei Personen, die vor der Äthanolinfusion noch eine 5 %ige Dextroslösung (300 - 500 ml) bzw. keine Dextroslösung infundiert bekamen (nach DUNDEE et al 1970).

Die Versuchspersonen mit vorhergehender Dextroseinfusion hatten kein niedrigeres Verhältnis als die ohne Dextroslösung. Das Mittel des Verhältnisses Urin- zu Venenblutalkoholkonzentration jeder Patientin betrug 1,31 (Grenzwert 1,19 - 1,47; Abb. 12 (S. 73)).

In Abb. 13 (S. 75) sind die durch den Äthanographen ermittelten Werte für den Alkoholspiegel im Blut mit den zeitlich dazugehörenden Alkoholkonzentrationen im Venenblut dargestellt. Dabei zeigte sich, daß die Werte während der Zeit, in der die Patientinnen wieder bei vollem Bewußtsein waren, bis zu ca. 80 mg/100 ml (= 0,76 ‰) sehr gut korrelierten, wogegen die Werte über 80 mg, die während der Narkose gemessen wurden, höher lagen, als im venösen Blut tatsächlich gemessen wurde.

VII) Wirkung einer intravenösen Äthanolinfusion auf die Serumfette beim Menschen

LEPOIRE (1970) untersuchte mit seinen Mitarbeitern den Einfluß der Äthanolinfusion auf die Serumfette beim Menschen.

Versuchsmethode:

Bei den Versuchspersonen handelte es sich um 10 Nichtalkoholiker im Alter von 20 bis 50 Jahren und 10 Alkoholikern zwischen 30 und 60 Jahren.

Bei 15 Personen wurde 1 g Äthanol pro kg Körpergewicht 30 ‰ in einer isotonischen Kochsalzlösung innerhalb von 30 Minuten intravenös infundiert. Bei den restlichen fünf Personen wurde die gleiche Menge iso-

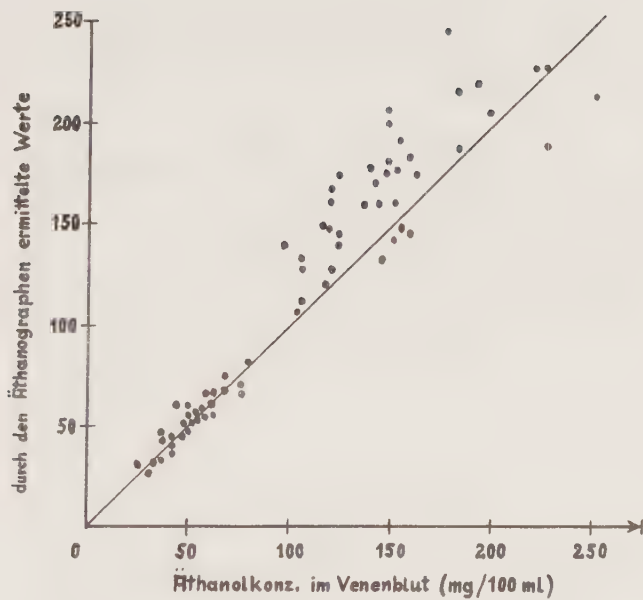


Abb. 13

Vergleich der venösen Blutalkoholkonzentration mit den vom Äthanographen ermittelten Werten (nach DUNDEE et al 1970).

tonische Kochsalzlösung infundiert, jedoch ohne Äthanol.

Die Personen mußten fünf Stunden ruhig liegen bleiben. Der Alkohol- und Lipidspiegel wurde nach 15, 30, 45, 75, 135, 195, 255 und 315 Minuten bestimmt. Folgende Verfahren wurden dabei verwendet:

Äthanol:	Methode nach Widmark
Lipide:	Methode nach Folch
Phospholipide:	Methode nach Briggs
Cholesterin und Cholesterinester:	Methode nach Liebermann und Burchard
Freie Fettsäuren:	Methode nach Duncombe
Triglyceride:	Methode nach van Handel und Zil- versmith

Ergebnisse:

Die Mittelwerte der Alkoholspiegel von Alkoholikern und Nichtalkoholikern zeigt die Abb. 14 (S. 77).

Der Alkoholspiegel erreichte sein Maximum am Ende der Infusion. Die Oxydationsgeschwindigkeit von Alkoholikern und Nichtalkoholikern unterschied sich nur wenig. Bei Alkoholikern erreichte die Äthanolkonzentration ein geringfügig höheres Maximum und sank anschließend etwas schneller ab als beim Nichtalkoholiker. Einzelwerte der Alkoholspiegel im Blut wurden von Lepoire nicht angegeben.

Der Blutspiegel der Lipide, Phospholipide und des Cholesterins änderte sich nach der Äthanolinfusion kaum.

Die freien Fettsäuren und Triglyceride im Serum verhielten sich jedoch anders. Bei allen Versuchsperso-

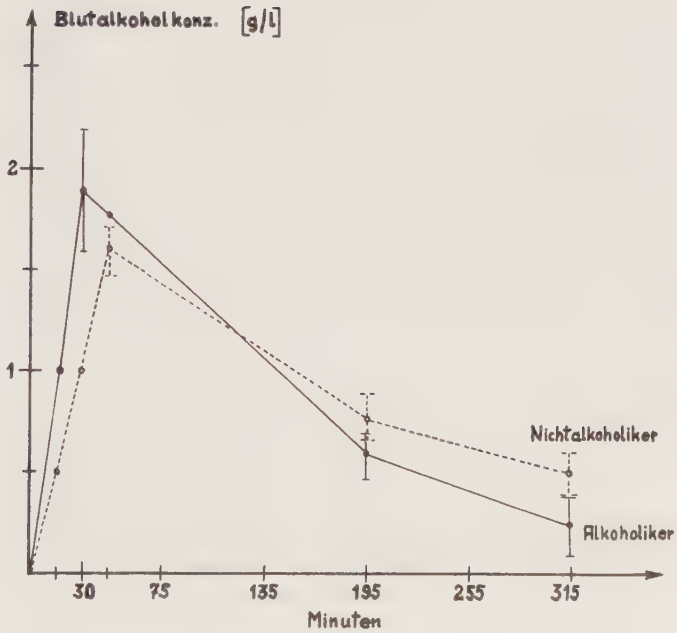


Abb. 14

Mittelwerte der Blutalkoholkurven bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern (nach LEPOIRE et al 1970).

nen erfolgte nach der Infusion ein steiler Abfall der freien Fettsäuren (Abb. 15, S. 79). Dies dürfte mit der Blutverdünnung durch die Infusion zu erklären sein. Bei den Vergleichspersonen, die keinen Alkohol erhalten hatten, stieg der Spiegel der Freien Fettsäuren nach kurzer Zeit wieder an, nach 195 Minuten sogar über den Anfangswert. Bei den Versuchspersonen mit Äthanolinfusion dagegen zeigte die Kurve einen weitaus langsameren Anstieg, wobei der Ausgangswert bei den Alkoholikern am spätesten erreicht wurde.

Bei den Vergleichspersonen ohne Äthanol sank der Triglyceridspiegel sehr schnell durch den Verdünnungseffekt der Kochsalzinfusion und blieb für längere Zeit unter dem Anfangswert (Abb. 16, S. 80). Bei den Personen, denen man Äthanol infundiert hatte, stiegen die Triglyceridwerte bis zu 33 % über den Anfangswert, wobei die Maximalwerte sicher noch gar nicht erreicht waren; die Versuche wurden jedoch vorher abgebrochen.

VIII) Äthanolstoffwechsel bei verschiedenen Rassen

Den Äthanolabbau bei verschiedenen Rassen untersuchte FENNA mit seinen Mitarbeitern (1971). Die Testgruppen setzten sich aus 21 Eskimos, 26 Indianern bzw. 17 Angehörigen der weißen Rasse zusammen, und zwar ausschließlich aus männlichen Personen.

Versuchsmethode:

Nicht ganz die Hälfte der Eskimos waren Freiwillige aus dem Inuvik-Gebiet. Der Rest wurde beliebig aus Patientengruppen und aus dem Personal zweier Ednonto-

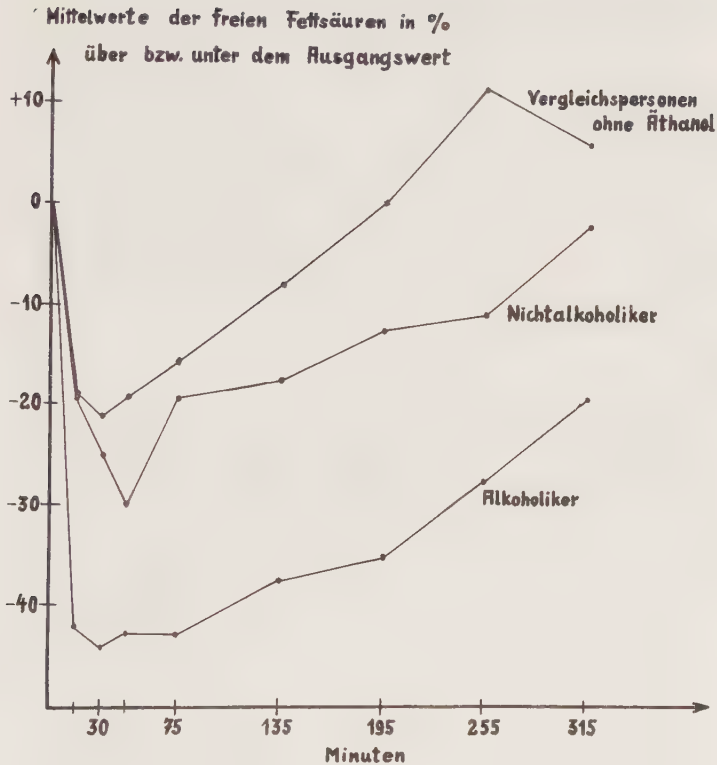


Abb. 15

Die freien Fettsäuren nach einer i.v. Äthanolinfusion bei Alkoholikern, Nichtalkoholikern und bei Vergleichspersonen, denen man keinen Alkohol infundierte (nach LEPOIRE et al 1970).

durchschnittliche Triglyceridwerte in %
über bzw. unter dem Ausgangswert

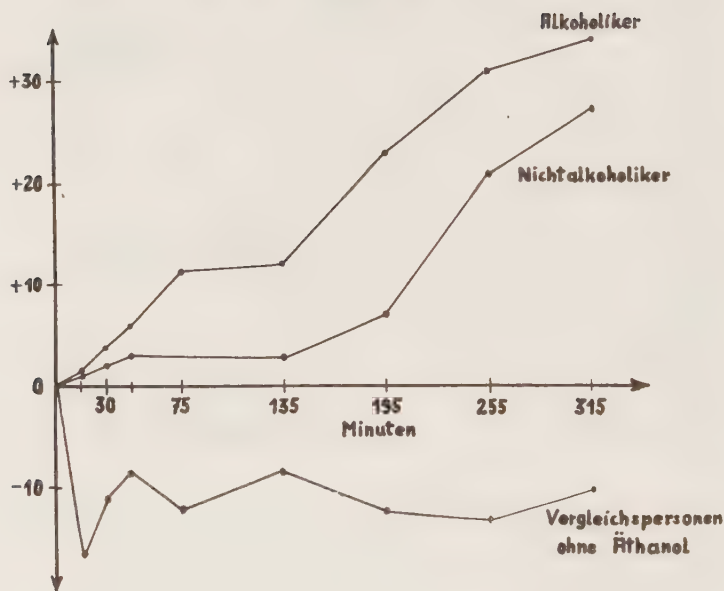


Abb. 16

Triglyceridwerte nach i.v. Äthanolinfusion bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern.

ner Krankenhäuser ausgewählt. Die meisten Patienten erholten sich von Frakturen oder akuten Infektionen. Die Angehörigen der weißen Rasse gehörten hauptsächlich zum Klinikpersonal; einige Studenten waren auch darunter.

Personen mit gastrointestinalen Erkrankungen wurden vom Versuch ausgeschlossen, so daß die Pharmakokinetik des Alkohols dadurch nicht beeinträchtigt werden konnte. Bei jedem wurden Leberfunktionsteste wie SGOT oder alkalische Phosphatase durchgeführt, wobei keine pathologischen Werte gemessen wurden.

Von den Eskimos war der jüngste 20, der älteste 58 Jahre alt (Mittel 38,5 Jahre). Sie waren 157 bis 178 cm groß (Mittel 167,6 cm) und wogen zwischen 60 und 104 kg (Mittel 69,7 kg). Die Indianer waren zwischen 163 und 183 cm (Mittel 172,5 cm) groß; Gewicht zwischen 57 und 86 kg (Mittel 68,3 kg). Die Weißen hatten ein Alter von 20 bis 69 Jahren (Mittel 35,3 Jahre), waren 168 bis 188 cm groß und wogen 61 bis 91 kg (Mittel 75,7 kg).

Mit den Experimenten begann man nach mehrstündigem Fasten um 8 Uhr früh. Äthanol wurde 10 %ig in einer physiologischen Kochsalzlösung intravenös infundiert. Es wurde so lange in einer Dosierung von 10 ml pro Minute infundiert, bis annähernd ein Blutspiegel von 125 mg/100 ml (1,18 ‰) erreicht war. Diese Alkoholkonzentration wurde nun 60 Minuten lang erhalten. Nach Beendigung der Infusion verfolgte man dann zwei Stunden den Äthanolabbau. Der Blutalkoholspiegel wurde mit einem "Atemluftanalysator" bestimmt, der vorher mit einer Standardlösung aus Alkohol in destilliertem Wasser geeicht worden war.

Die Werte wurden während der Sättigungsperiode alle 5 Minuten, während der Erhaltungsperiode alle 10 Minu-

ten und nach der Infusion alle 15 Minuten abgelesen.

C_t war die Alkoholkonzentration im Blut zur Zeit t . Die Abnahme der Konzentration β konnte aus den aneinanderfolgenden Werten C_t bestimmt werden. Um die Abbaugeschwindigkeit berechnen zu können, mußte man die gesamte Alkoholkonzentration im Körper berücksichtigen. Diese konnte man gleich der Konzentration im Blut setzen, wenn man das Körpergewicht p und die "reduzierte Körpermasse" r mit in die Rechnung einbezog. Wenn der Alkoholspiegel im Körper zur Zeit t plus der metabolisierte Alkohol zur selben Zeit gleich der infundierten Alkoholmenge war, dann galt

$$A_0 = (C_t + \beta t) pr,$$

wobei A_0 die verabreichte Alkoholmenge war.

A_0 und p waren bekannt, ebenso β und C_t zu verschiedenen Zeiten t . War r berechnet, konnte man die Abbaugeschwindigkeit s berechnen:

$$s = \beta t pr$$

Ergebnisse:

Die während des Versuches verabreichten Alkoholmengen wurden in Volumen pro kg Körpergewicht angegeben (Tab. 12).

	Sättigungsdosis	Erhaltungsdosis	gesamt
Weißer	9,47 ml/kg	4,29 ml/kg	13,76 ml/kg
Indianer	10,22 ml/kg	3,75 ml/kg	13,97 ml/kg
Eskimos	10,49 ml/kg	3,86 ml/kg	14,35 ml/kg

Tab. 12

Benötigte Äthanolmenge während Sättigungs- und Erhaltungsperiode für eine Blutalkoholkonzentration von 125 mg/100 ml = 1,18 ‰ (nach FENNA et al 1971).

Es zeigte sich, daß, obwohl die Äthanolvolumina der einzelnen Versuchsabschnitte sich deutlich unterscheiden, die Gesamtwerte der Gruppen fast gleich waren.

Aus Tab. 13 wird der bedeutend schnellere Abfall des Blut-Alkoholspiegels bei den Vertretern der weißen Rasse ersichtlich.

Weißer (17)	$0,370 \pm 0,127$ mg/100 ml . Min.
Indianer (26)	$0,259 \pm 0,024$ mg/100 ml . Min.
Eskimos (21)	$0,264 \pm 0,011$ mg/100 ml . Min.

Tab. 13

Durchschnittlicher Abfall des Alkoholspiegels im Blut bei Weißen, Indianern und Eskimos (nach FENNA et al 1971).

Der durchschnittliche Wert betrug bei den Weißen 0,370 ml/100 ml · Minute oder 0,0035 ‰ pro Min., während bei den Indianern der Alkoholspiegel im Mittel nur um 0,259 ml/100 ml · Minute (0,0024 ‰ pro Min.) und bei den Eskimos um 0,264 mg/100 ml · Minute (0,0025 ‰ pro Min.) sank (statistischer Vergleich Weiße - Indianer: $t = 3,98$; $p < 0,001$ bzw. Weiße - Eskimos: $t = 2,74$; $p < 0,01$).

Den Alkoholabbau zeigt die Tab. 14.

Weiße (17)	0,1449 $\pm$ 0,0390 ‰ pro Std.
Indianer (26)	0,1013 $\pm$ 0,0207 ‰ pro Std.
Eskimos (21)	0,1098 $\pm$ 0,0337 ‰ pro Std.

Tab. 14

Alkoholabbaugeschwindigkeit in g pro kg Körpergewicht (= ‰) pro Stunde (nach FENNA et al 1971).

Indianer und Eskimos wiesen wieder ähnliche Werte auf, während die Weißen deutlich höhere Werte hatten (Weiße - Indianer: $t = 4,235$; $p < 0,0005$ bzw. Weiße - Eskimos: $t = 2,935$; $p < 0,005$).

Um den Einfluß der Trinkgewohnheiten beurteilen zu können, teilte man die Versuchspersonen auf Grund der Anamnese in leichte Trinker (Alkoholkonsum weniger als 10 Flaschen Bier bzw. äquivalente Menge Alkohol pro Woche), mäßige Trinker (10 bis 20 Bier pro Woche) und schwere Trinker (mehr als 20 Bier pro Woche) ein. Den Abfall des Alkoholspiegels für jede Gruppe macht Tab. 15 (S. 85) deutlich.

	Weiße	Indianer	Eskimos
leichte Trinker (Anzahl)	$0,357 \pm 0,157$ (9)	$0,213 \pm 0,027$ (4)	$0,229 \pm 0,117$ (11)
mäßige Trinker (Anzahl)	$0,377 \pm 0,027$ (4)	$0,233 \pm 0,027$ (11)	$0,254 \pm 0,081$ (5)
schwere Trinker (Anzahl)	$0,384 \pm 0,058$ (4)	$0,303 \pm 0,027$ (11)	$0,351 \pm 0,123$ (r)

Tab. 15

Auswirkungen der Trinkgewohnheiten auf den Abfall des Blutalkoholspiegels in mg/100 ml · Minute (nach FENNA et al 1971).

Die Anpassung des Metabolismus der Weißen an die Alkoholzufuhr war gering. So war der Blutalkoholabfall bei den schweren Trinkern 0,384 mg/100 ml · Minute oder 0,0036 ‰ pro Minute, der bei den leichten Trinkern 0,357 mg/100 ml · Minute oder 0,0034 ‰ pro Minute. Bei den entsprechenden Indianer- bzw. Eskimogruppen wurden 0,303 mg/100 ml · Minute oder 0,0029 ‰ pro Minute und 0,213 mg/100 ml · Minute oder 0,0020 ‰ pro Minute ($t = 900$; $p < 0,001$) bzw. 0,351 mg/100 ml · Minute oder 0,0033 ‰ pro Minute und 0,229 mg/100 ml · Minute oder 0,0022 ‰ pro Minute (kein signifikanter Unterschied) gemessen. Die Auswirkungen der Trinkgewohnheiten auf den Alkoholabbau sind in Tab. 16 (S.86) dargestellt.

Eine statistisch signifikante Anpassung des Äthanol-Metabolismus an höhere Alkoholmengen konnte nur bei den Indianern festgestellt werden (mäßige - schwere Trinker: $t = 2,789$; $p < 0,01$).

Verglich man die Werte der drei Rassen, fielen die ähnlichen Werte bei Indianern und Eskimos bzw. die hö-

heren Werte der Weißen auf. In jeder Gruppe übertrafen die Weißen die Eskimos und Indianer (Weiße - Indianer: $t = 3,303$; $p < 0,005$ bei leichten Trinkern. $t = 2,402$; $p < 0,02$ bei mäßigen. $t = 4,727$; $p < 0,0005$ bei schweren.

	Weiße	Indianer	Eskimos
leichte Trinker	$0,1377 \pm 0,0459$	$0,0794 \pm 0,0182$	$0,1045 \pm 0,0336$
(Anzahl)	(9)	(4)	(11)
mäßige Trinker	$0,1588 \pm 0,0449$	$0,1027 \pm 0,0210$	$0,1041 \pm 0,0280$
(Anzahl)	(4)	(11)	(5)
schwere Trinker	$0,1472 \pm 0,0131$	$0,1083 \pm 0,0167$	$0,1272 \pm 0,0398$
(Anzahl)	(4)	(11)	(5)

Tab. 16

Auswirkungen der Trinkgewohnheiten auf die Alkoholabbau-
geschwindigkeit (nach FENNA et al 1971).
Angaben in g pro kg Körpergewicht (‰) pro Stunde.

Da die hohe Eiweißernährung vieler Eingeborenen als eine mögliche Ursache für den anderen Alkoholmetabolismus angesehen wurde, ernährte man die Indianer und Eskimos längere Zeit mit vielen Proteinen (50 % oder mehr der Kalorien aus Fisch und Fleisch) bzw. mit Essen, das bei den Weißen in Kanada üblich ist (weniger als 50 % Frischfleisch). Der Abfall des Blutalkoholspiegels ist in Tab. 17 (S. 87) dargestellt.

	Ernährung mit viel Eiweiß	Ernährung mit viel Kohlehydraten
leichte Trinker (Anzahl)	0,147 $\pm$ 0,114 (4)	0,212 $\pm$ 0,024 (10)
mäßige Trinker (Anzahl)	0,274 $\pm$ 0,024 (5)	0,210 $\pm$ 0,054 (12)
schwere Trinker (Anzahl)	0,298 $\pm$ 0,020 (4)	0,317 $\pm$ 0,030 (12)

Tab. 17

Auswirkungen der Ernährung auf den Abfall des Blutalkoholspiegels bei den Eingeborenen in mg/100 ml $\cdot$ Minute (nach FENNA et al 1971).

Nach diesen Zahlen ergaben die verschiedenen Ernährungen keine signifikanten Auswirkungen auf den Abfall des Blutalkoholspiegels. Sowohl bei leichten Trinkern als auch bei schweren erfolgte mit kohlehydratreicher Nahrung ein etwas schnellerer Abfall des Blutalkoholspiegels: 0,212 mg/100 ml $\cdot$ Minute oder 0,0020 ‰ pro Minute gegenüber 0,147 mg/100 ml $\cdot$ Minute (0,0014 ‰ pro Minute) bzw. 0,317 mg/100 ml $\cdot$ Minute (0,0030 ‰ pro Minute) gegenüber 0,298 mg/100 ml $\cdot$ Minute (0,0028 ‰ pro Minute). Bei den mäßigen Trinkern war es jedoch gerade umgekehrt: 0,210 mg/100 ml pro Minute oder 0,0020 ‰ pro Minute gegenüber 0,298 mg/100 ml pro Minute (0,0028 ‰ pro Minute).

Den Einfluß der Ernährung auf den Alkoholabbau bei den Eingeborenen zeigt Tab. 18 (S. 88).

	hohe EW-Ernährung	hohe KH-Ernährung
leichte Trinker (Anzahl)	0,0770 $\pm$ 0,0297 (4)	0,1053 $\pm$ 0,0301 (11)
mäßige Trinker (Anzahl)	0,1016 $\pm$ 0,0127 (5)	0,1039 $\pm$ 0,0238 (11)
schwere Trinker (Anzahl)	0,1247 $\pm$ 0,0324 (4)	0,1107 $\pm$ 0,0245 (12)
Durchschnitt (Gesamtzahl)	0,1011 $\pm$ 0,0319 (13)	0,1067 $\pm$ 0,0256 (34)

Tab. 18

Ernährung und Alkoholabbaugeschwindigkeit bei den Eingeborenen (nach FENNA et al 1971).
Angaben in g Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde.

Bei den Eingeborenen mit hoher KH Ernährung wurde der Alkohol schneller abgebaut als bei denen mit hoher EW-Ernährung. Auch hier konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

IX) Elimination und Stoffwechselwirkungen von Äthanol bei Mutter, Fötus und Neugeborenem

IDÄNPÄÄN - HEIKKILÄ und Mitarbeiter (1972) beobachtete die Elimination und metabolischen Auswirkungen von Äthanol nach i.v. Infusion bei der Mutter, beim Feten bzw. Neugeborenen.

Methode:

Sechs gesunde Schwangere (Körpergewicht 67,2 bis 89,5 kg) erhielten intravenös nach Einsetzen der Wehen eine 8 %ige (v/v) Äthanollösung (Verdünnung: physiologische NaCl-Lösung). Mit der Infusion wurde 90 bis 210 Minuten vor der Entbindung begonnen. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 6 ml pro Minute.

Venöse Blutproben wurden der Mutter vor (Kontrollprobe) und nach der Äthanolinfusion, während der Geburt und bis zu 8 Stunden nach der Entbindung in regelmäßigen Zeitabständen abgenommen. Zur gleichen Zeit wurde Kapillarblut aus der Kopfhaut des Feten bzw. aus der Nabelschnur bei der Geburt oder aus der Ferse beim Neugeborenen bis zu 12 Stunden entnommen.

Die Blutkonzentration von Äthanol wurde mit einem Gas-Chromatographen (Varian Aerograph 2100) bestimmt (Methanol als Standard). Die Blutproben wurden bis zur Untersuchung in verschlossenen Kapillarröhrchen (60 ml) bei + 4° C aufbewahrt.

Die Blutproben für pH-Wert, P_{CO_2} und Basenüberschuß BE wurden unter Luftabschluß gewonnen und sofort mit einem Blutgas- und pH-Meßgerät (Radiometer, Kopenhagen) untersucht. Der Blutzucker wurde mit der o-Toluidinmethode bestimmt.

2 ml venöses Blut wurden jeweils der Mutter zur Insulin-Bestimmung abgenommen. Bei einer Kontrollgruppe von 6 Schwangeren, die nur eine physiologische Kochsalzlösung (Beginn 90 bis 120 Minuten vor der Geburt) infundiert bekamen, wurde ebenso in bestimmten Zeitabständen der Insulinspiegel gemessen. Bei den Neugeborenen entnahm man zur Insulin-Bestimmung die Blutproben während der Geburt aus der Nabelschnur bzw. aus der V. femoralis bis zu 2 Stunden nach der Geburt. Die Blutproben wurden bei Zimmertemperatur bis zur Blutgerinnsel-Retraktion aufbewahrt und dann noch zentrifugiert. Das Serum wurde bis zur Untersuchung bei -20°C aufbewahrt. Das immunreaktive Seruminsulin (IRI) wurde mit menschlichem Insulin als Standard bestimmt.

Die klinische Untersuchung der Neugeborenen erfolgte 1 Min., 15 Min. und 1 Tag nach der Geburt, außerdem kurz vor der Krankenhausesentlassung.

Ergebnisse:

Die Einwirkungen der Äthanolinfusion auf Mutter und Kind waren unerheblich. Als Nebenwirkung wurde bei drei Patientinnen eine verlängerte Wehenpause (42 bis 48 Min.) beobachtet. Bei einer Patientin verkürzte man die Austreibungsperiode durch Vakuumextraktion. Fünf Neugeborene waren in gutem Gesundheitszustand (Apgar-Schema: nach 1 Min. 8 bis 9, nach 15 Min. 9 bis 10). Ein Kind war durch Nabelschnurstrangulation asphyktisch (Apgar: nach 1 Min. 2), erholte sich jedoch innerhalb kurzer Zeit (Apgar: nach 15 Min. 8).

Nach 30 minütiger Infusion wurde bei der Mutter eine durchschnittliche Äthanolkonzentration im Blut von

58 ± 8 mg pro 100 ml oder $0,55 \pm 0,076$ ‰ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung), beim Feten 36 ± 7 mg/100 ml ($0,34 \pm 0,066$ ‰) gemessen (Abb. 17, S. 92).

Diese Konzentrationsunterschiede verschwanden allmählich nach ca. 60 minütiger Infusionsdauer. Bei der Geburt war der Alkoholspiegel in mütterlichem und Nabelschnur-Blut annähernd gleich. Während den ersten 30 Minuten post partum sank die Äthanolkonzentration weder bei den Müttern noch bei den Neugeborenen wesentlich. Die durchschnittliche Eliminationsgeschwindigkeit von Äthanol betrug von der Geburt bis vier Stunden nach der Geburt beim Neugeborenen 7,7 mg pro 100 ml Blut pro Stunde ($0,073$ ‰ pro Stunde) und bei der Mutter. 8 Stunden nach der Geburt war die Alkoholkonzentration im Blut beim Neugeborenen signifikant höher (11 ± 3 mg/100 ml) als bei der Mutter (6 ± 2 mg/100 ml; $p < 0,01$). Einzelwerte wurden vom Autor nicht angegeben.

Die pH-, P_{CO_2} - und BE-Werte bei Mutter, Fetus und Neugeborenen zeigt Tab. 19 (S. 93).

Bei der Geburt und bis zu 30 Minuten nach der Geburt wurde eine leichte metabolische Azidose festgestellt.

Der Glucosespiegel im mütterlichen Blut stieg vier Stunden nach der Geburt über den Wert von einer und zwei Stunden post partum (Tab. 20, S. 94).

Das Serum-IRI war zur selben Stunde signifikant gegenüber einer Stunde vor oder nach der Geburt erhöht.

Der Blutzucker bei den Neugeborenen war vor (durchschnittlich 52 mg/100 ml) und nach der Geburt (durchschnittlich 53,8 mg/100 ml) niedriger als während der Geburt (Mittel 77 mg/100 ml). Das Serum-IRI bei den Neugeborenen war sehr niedrig und änderte sich kaum (Mittelwert bei der Geburt: 0,10 ng/ml; nach der Infusion: 0,07 ng/ml).

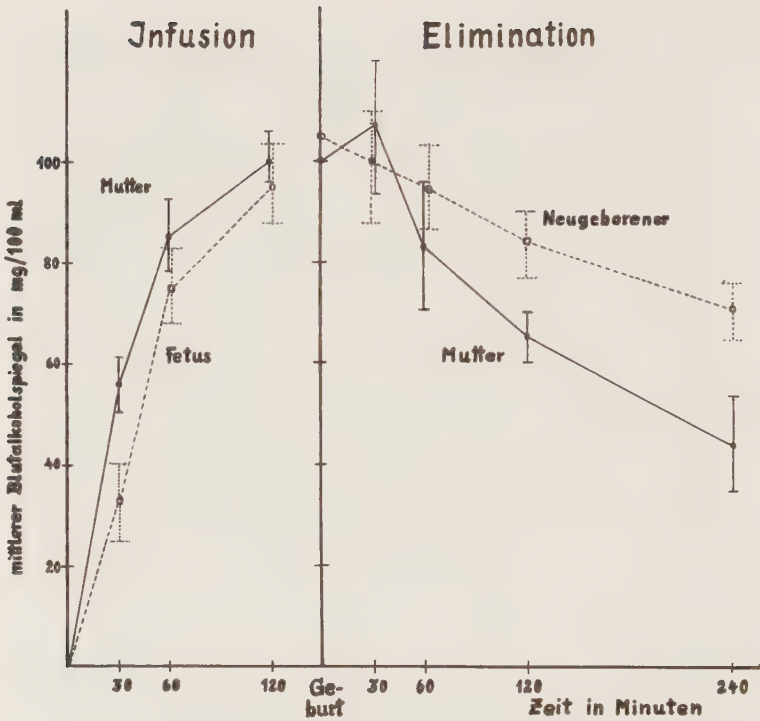


Abb. 17

Placentarer Übergang und Elimination von infundiertem Äthanol bei Mutter, Fetus bzw. Neugeborenem (nach IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972).

	mütterliches Blut			Blut v. Fetus	Nabel- schnur	Neuge- borene
	pH	P _{CO₂}	BE	pH	P _{CO₂}	BE
vor						
Infusion	7,38 [±] 0,01	31 [±] 3	- 5 [±] 1	7,29 [±] 0,03	40 [±] 2	- 7 [±] 1
Infusion						
30 Min.	7,37 [±] 0,02	30 [±] 2	- 7 [±] 1	7,31 [±] 0,01	37 [±] 3	- 7 [±] 1
1 Std.	7,38 [±] 0,05	27 [±] 3	- 7 [±] 2	7,31 [±] 0,04	35 [±] 5	- 8 [±] 1
2 Std.	7,34 [±] 0,03	31 [±] 1	- 8 [±] 1	7,32 [±] 0,02	35 [±] 1	- 8 [±] 1
Geburt	7,29 [±] 0,06	27 [±] 3	-12 [±] 3	7,25 [±] 0,07	35 [±] 5	-12 [±] 3
nach						
Geburt	7,30 [±] 0,03	30 [±] 5	-10 [±] 2	7,18 [±] 0,05	45 [±] 7	-12 [±] 3
30 Std.						
1 Std.	7,32 [±] 0,03	28 [±] 3	- 4 [±] 2	7,26 [±] 0,04	39 [±] 9	-10 [±] 3
2 Std.	7,37 [±] 0,02	28 [±] 4	- 7 [±] 1	7,30 [±] 0,02	35 [±] 5	- 8 [±] 1
4 Std.	7,40 [±] 0,02	27 [±] 5	- 6 [±] 2	7,30 [±] 0,02	37 [±] 5	- 8 [±] 2
8 Std.	7,36 [±] 0,04	34 [±] 3	- 5 [±] 2	7,32 [±] 0,02	36 [±] 4	- 7 [±] 2
12 Std.				7,34 [±] 0,03	36 [±] 5	- 6 [±] 3

Tab. 19

pH-, P_{CO₂}- und BE-Werte bei Mutter, Fetus und Neugeborenen (nach IDÄNPÄÄN - HEIKKILÄ et al 1972). Die durchschnittlichen Werte für pH und P_{CO₂} sind in mm Hg, die Mittelwerte für den Base excess BE in mÄq/l angegeben.

Patient	vor Infusion			während Infusion						nach Infusion					
				30 Min.			60 Min.			2 Std.			4 Std.		
	BZ	JRJ	BZ	BZ	JRJ	BZ	BZ	JRJ	BZ	BZ	JRJ	BZ	BZ	JRJ	BZ
1	58	*	65	*	63	0,3	60	*	68	1,4	60	*	72	0,8	105
2	80	0,5	83	0,5	140	*			75	*	85		93	0,7	153
3	87	*	82	*	82	0,3			83	*	75	*	90	*	80
4	95	*	95	*	94	*	112	*	139	*	110	0,2	80	*	142
5	82	0,3	68	0,4	55	0,3			77	0,6	75	0,3	93	0,4	89
6	79	0,3	68	0,3	88	0,4	86	0,3	92	1,3	72	0,3	62	0,3	135
Mittel	80	0,2	77	0,2	87	0,2			100	0,5	85	0,4	82	0,4	117
S	5	0,1	5	0,1	12	0,1			15	0,2	11	0,3	7	0,1	5

* nicht meßbar ($< 0,04 \text{ ng/ml} \approx 0$)

□ $p < 0,05$

Tab. 20

Blutzucker (BZ) in mg/100 ml und Insulin (IRJ) in ng/ml bei Frauen vor und nach der Geburt nach i.v. Äthanolininfusion (nach IDÄNPÄÄN - HEIKKILÄ et al 1972).

Der Anstieg des Glucose- und Insulinspiegels ca. 4 Stunden nach der Geburt dürfte auf die Nahrungsaufnahme (2 bis 3 Stunden nach der Entbindung zurückzuführen sein; da die Kontrollgruppe (0,9 %ige NaCl-Infusion) ähnliche Wertänderungen aufwies (Mittelwert vor Infusion: 0,48 ng/ml; bei der Geburt: 0,70 ng/ml; 4 Stunden nach der Geburt: 4,25 ng/ml.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Äthanolkonzentration im Blut beim Feten langsamer stieg als bei der Mutter. Man konnte aber nicht von einer signifikanten Beeinträchtigung des placentaren Übergangs von Äthanol sprechen. Nach Beendigung der Äthanolinfusion fiel die Äthanolkonzentration bei der Mutter signifikant schneller als beim Neugeborenen. Die Mutter mußte also den Alkohol rascher metabolisiert bzw. eliminiert haben. Ein bedeutender Einfluß von Äthanol auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel war nicht feststellbar, wenn auch der Blutzucker bei den Frauen um durchschnittlich 37 mg/100 ml gegenüber dem Wert vor der Äthanolinfusion stieg.

X) Hohe Acetaldehyd-Blutspiegel nach Äthanol-Applikation; Unterschiede zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern

KORSTEN und Mitarbeiter (1975) maßen den Alkohol- und Acetaldehydspiegel bei Alkoholikern und Nichtalkoholikern.

Methode:

Sechs chronische Alkoholiker und fünf Kontrollpersonen, alle männlichen Geschlechts, wurden mit ihrem Einverständnis untersucht. Bei den Alkoholikern waren kei-

ne klinischen Symptome einer Lebererkrankung erkennbar; die Prothrombin-Zeit war normal, die Transaminasen waren in Ordnung oder höchstens geringfügig erhöht, ebenso die alkalische Phosphatase und das Bilirubin. Die Patienten waren durchschnittlich 39 Jahre alt (35 bis 46 Jahre). Die Alkoholiker waren wegen akuten oder drohendem Delirium tremens in die Abteilung für Leber- und gastrointestinale Erkrankungen des "Broux Veterans Administration Hospitals" eingeliefert worden. Die Anamnese ergab einen Alkoholabusus von mehr als 150 g Alkohol täglich für die Dauer von mindestens 10 Jahren. Die Kontrollpersonen waren wegen funktioneller Beschwerden in das Krankenhaus überwiesen worden und befanden sich ansonsten in guter gesundheitlicher Verfassung; bei keinem waren Anzeichen einer Lebererkrankung feststellbar. Bei den Alkoholikern wurden die Versuche innerhalb zwei Wochen nach Aufnahme in das Krankenhaus durchgeführt. Arzneimittel wurden bis zu 72 Stunden vor den Experimenten eingenommen. Bei zwei Alkoholikern wurde zwei oder drei Tage vor den Versuchen eine Leberbiopsie (Blindpunktion) durchgeführt.

Nach einem normalen Frühstück wurde eine 15 %ige (v/v) Äthanollösung in 5 %iger Dextroselösung den Versuchspersonen durch einen Cartridge-Katheter in die V. subclavia infundiert. Der Blutalkoholspiegel wurde während der dreistündigen Infusion öfters gemessen, um eine maximale Alkoholkonzentration im Blutserum zwischen 43 und 54 mM (36,44 mM bzw. 45,76 mM im Vollblut oder 1,59 bzw. 2,0 ‰) zu sichern.

Acht bis zehn Stunden lang nach der Infusion wurden die Blutproben durch einen heparinisierten Dauerkatheter am anderen Arm gewonnen. Der während des Versuches

ausgeschiedene Urin wurde gesammelt. Äthanol- und Acetaldehydkonzentration wurden nach einem modifizierten Verfahren von DURITZ et al (1964) bestimmt. Sofort nach der Probenentnahme wurde 1 ml Blut bzw. Urin in vorgekühlten 25 ml-Glasbehältern mit 9 ml 3,4 %iger Perchlorsäure enteiweißt. Die Proben konnte man so bei 0 bis + 4° C bis zum nächsten Morgen aufbewahren. Nach 10-minütigem Zentrifugieren mit 2500 rpm bei 4° C wurde 1 ml des klaren Überstandes in vorgekühlte 25 ml-Glasgefäße für den Gas-Flüssigkeits-Chromatographen (Perkin-Elmer F - 40) gegeben. Nachdem die Probe 13 Minuten lang bei 60° C erwärmt worden war, wurde sie durch ein elektropneumatisches Dosierungssystem automatisch in die Meßapparatur eingespritzt. Die Äthanolkonzentration wurde nun mittels Head-space-Verfahren gemessen. Als Trägergas benützte man 40 ml Helium pro Minute. Die Temperatur der Säule betrug 75° C, die des Einspritzblocks und des Wasserstoff-Flammen-Detektors lag bei 145° C. Die Einspritzung des automatischen Dosierungssystems dauerte 4 Sekunden, die ganze Analyse 11 Minuten. Die Standardlösungen von Acetaldehyd bzw. Äthanol in 3,4 %iger Perchlorsäure wurden für jeden Versuch neu hergestellt.

Die Acetaldehydkonzentration wurde durch die Peakhöhe bestimmt, die Äthanolkonzentration mit einem Hewlett-Packard GC Digitalrechner (Modell 3370 A) berechnet. Bei den anfänglichen Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß beim Enteiweißen in 3,4 %iger Perchlorsäure Acetaldehyd entstanden sein mußte, und zwar je nach Äthanolkonzentration verschieden viel. Während nur 4 µM Acetaldehyd aus 20 mM Äthanol entstanden waren, wurden 10 µM Acetaldehyd aus 40 mM Äthanol erzeugt. Diese Werte wurden dann bei den Ergebnissen be-

rücksichtigt. Diese Aldehyderzeugung konnte jedoch in späteren Versuchen durch Zugabe von 25 mM Thioharnstoff zur Perchlorsäure verhindert werden; auf das anfängliche Berichtigungsverfahren konnte somit verzichtet werden.

Bei zwei Versuchspersonen wurde stündlich die Atemluft gesammelt. Mit einem 120 l-Gasometer ("Chain Compensated Gasometer") nach Collins wurde das Atemminutenvolumen gemessen und dementsprechende Mengen ausgeatmeter Luft zur Acetaldehyd- und Äthanolbestimmung gewonnen.

Die Michaelis-Menten-Konstante k_m wurde durch das nichtlineare Endstück jeder einzelnen Äthanolkonzentrationskurve bestimmt, indem der reziproke Wert der Blutalkohol-Abbaugeschwindigkeit gegen den reziproken Wert der Blutalkohol-Konzentration graphisch dargestellt wurde. Die Alkohol-Abbaugeschwindigkeit jedes Patienten wurde als Neigung der Regressionsgeraden in bezug auf die Alkoholkonzentration und die Zeit verwendet. Die Regressionsgerade wurde nach einer programmierten Methode der kleinsten Quadrate berechnet. Für statistische Berechnungen wurde der Zeitpunkt, an dem der Acetaldehydspiegel zu sinken begann, als Bezugspunkt genommen, und zusätzliche Acetaldehyd-Werte in bezug auf diese Zeit graphisch aufgetragen. Nach Berechnung der Mittelwerte wurde die Signifikanz der Unterschiede zwischen diesen Mittelwerten durch den t-Test nach Student ermittelt.

Ergebnisse:

Sowohl bei den Alkoholikern als auch bei der Kontrollgruppe verhielten sich die Acetaldehydspiegel im Blut fast gleich. Die Aldehydkonzentrationen blieben im Gegensatz zum Alkoholspiegel über einen längeren Zeitraum auf einer bestimmten Höhe, fielen aber dann abrupt ab bei einer Alkoholkonzentration von 17,4 bis 32,6 mM (0,76 bzw. 1,42 ‰). Einen Vergleich zwischen Alkoholiker und Nichtalkoholiker zeigt Abb. 18 (S.100). Die Abbaukurven der restlichen Patienten wurden vom Autor nicht dargestellt.

Vor diesem Abfall lag der Acetaldehydspiegel der Alkoholiker signifikant ($p < 0,001$) höher, nämlich bei $42,7 \pm 1,2 \mu\text{M}$ als der Aldehydspiegel der Nichtalkoholiker, der bei $26,5 \pm 1,5 \mu\text{M}$ lag (Abb. 19, S.101).

Die Alkoholmaximalwerte bzw. die Alkoholabbaugeschwindigkeit der zwei Versuchsgruppen unterschieden sich nicht signifikant (Tab. 21, S.102).

Die Äthanolverluste durch Ausscheidung über die Lunge und Niere betrug durchschnittlich 5 % der insgesamt infundierten Menge (100 bis 120 g).

Die mittlere k_m des Endstücks der Alkoholabbaukurve lag bei $2,3 \pm 0,1 \text{ mM}$, was einer Äthanolkonzentration im Blut von etwa 0,09 ‰ entspricht. Der Unterschied zwischen Alkoholikern ($2,2 \pm 0,1 \text{ mM}$) und Nichtalkoholikern ($2,5 \pm 0,2 \text{ mM}$) war äußerst gering.

Bei zwei Alkoholikern wurde eine Leber-Blindpunktion durchgeführt. Eine Biopsie ergab eine mittelschwere Leberverfettung (Fall 2). Die andere zeigte chronische pathologische Veränderungen einer alkoholischen Leberentzündung mit Hyalin, Fett und mittelschweren Entzündungsfiltraten (Fall 4).

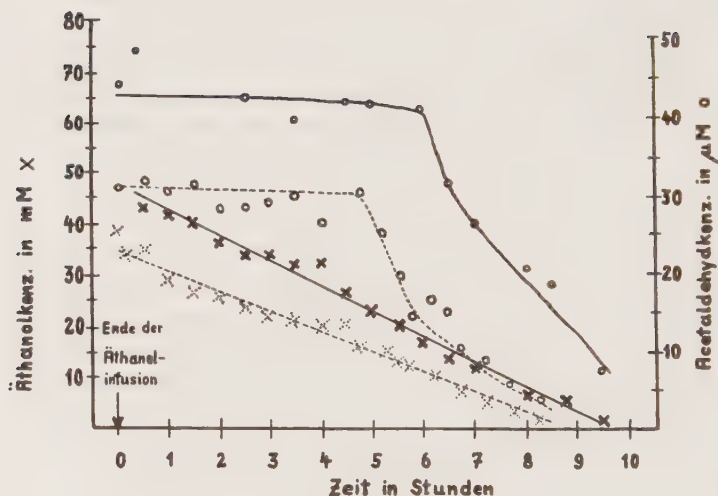


Abb. 18

Acetaldehyd- und Äthanolkonzentrationen im Blut nach intravenöser Alkoholinfusion bei einem Alkoholiker und einem Nichtalkoholiker (nach KORSTEN et al 1975). Das Plateau des Aldehydspiegels beim Alkoholiker liegt höher als das beim Nichtalkoholiker. In beiden Fällen fällt jedoch der Aldehydspiegel rapide bei einer Alkoholkonzentration von 18 bis 20 mM (0,78 bis 0,87 ‰). Das nicht lineare Endstück der Äthanolkonzentrationskurve zur Bestimmung der k_m wurde vom Autor nicht dargestellt.

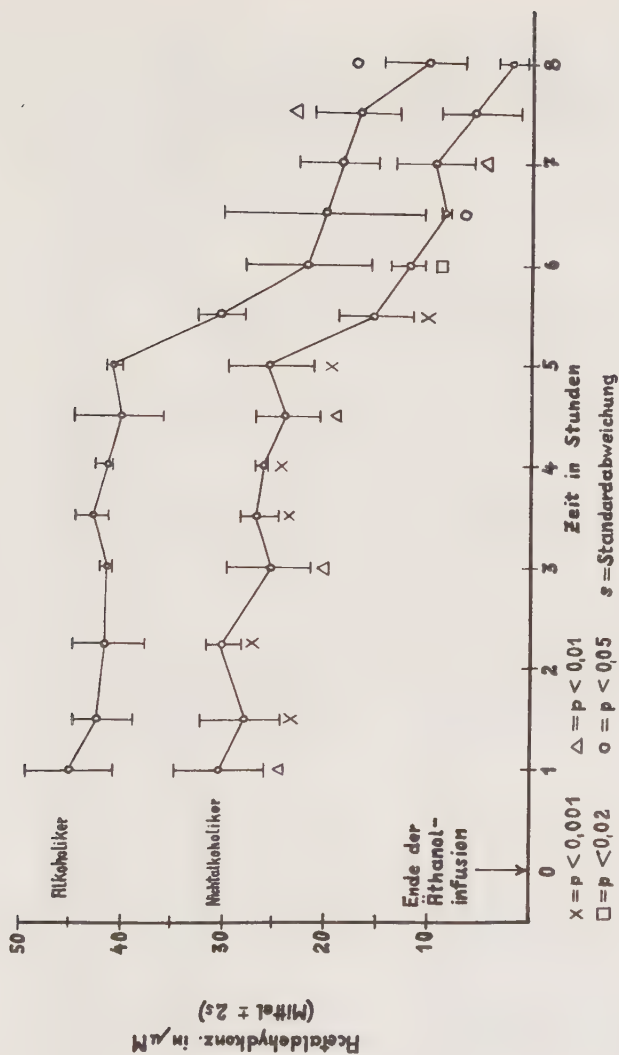


Abb. 19

Vergleich der Acetaldehyd-Blutspiegel zwischen Alkoholikern und Nichtalkolikern nach i.v. Infusion von Äthanol (nach KORSTEN et al 1975).

Alkoholiker:	maximale Äthanolkonz. mM	Äthanolabbau- geschwindigkeit $\mu\text{M}/\text{min}$	Äthanolabbau- geschwindigkeit $\text{‰}/\text{min}$	Plateauwert der Acetaldehydkonz. μM	Äthanolkonz. am Ende des Plateaus der Aldehydkonz. mM	‰
1	51,3	67	0,0029	42,9	20,6	Q90
2	50,6	72	0,0031	40,5	20,4	Q89
3	52,3	106	0,0046	45,8	22,6	0,98
4	42,5	80	0,0035	46,2	26,8	1,16
5	52,1	100	0,0043	42,1	32,8	1,43
6	54,9	80	0,0035	38,6	27,6	1,20
Durchschnitts:	$50,6 \pm 1,7$	84 ± 7	$0,0037 \pm 0,0003$	$42,7 \pm 1,2$	$25,0 \pm 2,0$	$1,09 \pm 0,09$
Kontrollgruppe:						
1	45,6	65	0,0028	29,5	18,3	0,79
2	48,0	100	0,0043	28,8	16,9	0,74
3	56,0	67	0,0029	27,7	20,6	0,90
4	45,0	106	0,0046	23,5	28,6	1,25
5	59,2	106	0,0046	22,2	27,5	1,20
Durchschnitts:	$50,7 \pm 2,9$	89 ± 9	$0,0038 \pm 0,0004$	$26,5 \pm 1,5$	$22,4 \pm 2,4$	$0,98 \pm 0,10$
P	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	$< 0,001$	nicht signifikant	nicht signifikant

Tab. 21

Äthanol- bzw. Acetaldehyd-Konzentration im Blut und Äthanolabbau-geschwindigkeit bei sechs Alkoholikern und fünf Kontrollpersonen (nach KORSTEN et al 1975).

XI) Äthanolkonzentrationen im Blut während und nach einer intravenösen Alkoholinfusion mit konstanter Applikationsgeschwindigkeit

WILKINSON und Mitarbeiter maßen 1976 die Alkoholkonzentration im Blut während und nach einer intravenösen Dauerinfusion von Äthanol.

Methode:

Sieben freiwillige Männer im Alter zwischen 21 und 54 Jahren und mit einem Gewicht zwischen 70 und 86 kg wurden zu den Versuchen ausgewählt. Alle waren gesund; die klinisch-chemischen Parameter waren normal. Es wurden zwei verschiedene Versuche durchgeführt.

Beim Vorversuch wurde einer Person (70 kg) 720 ml einer 8 %igen (v/v) Äthanollösung in isotoner Kochsalzlösung und eine Woche später nochmals 720 ml einer 4 %igen (v/v) Äthanollösung in isotoner NaCl-Lösung innerhalb zwei Stunden durch eine "Havard Peristaltic intravenous pump" (Modell 2671) i.v. infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 6 ml/min. Sämtliche Versuchspersonen fasteten 10 Stunden vor Infusionsbeginn bis eine Stunde nach der Infusion. Drei Tage vor der Infusion bis zum Versuchsabschluß durfte kein Alkohol aufgenommen werden. Insgesamt wurden beim ersten Versuch 57,6 ml und 28,8 ml (44,3 bzw. 23,5 g) absolutes Äthanol infundiert, beim zweiten Versuch durchschnittlich ca. 0,58 g absolutes Äthanol pro kg Körpergewicht. Acht bis 10 Kapillarblut-Proben entnahm man kurz vor und während der zwei Stunden dauernden Infusion, wobei die letzte Probe genau bei Infusionsende gewonnen wurde. 10 bis 21 Kapillarblut-Proben wurden nach Ab-

schalten der Infusionspumpe abgenommen. Jede Probe wurde mit einer geeichten Kapillarpipette gewonnen; anschließend wurde das Blut in 0,4 ml Polypropylen-Untersuchungsröhrchen mit gleicher Menge Standardlösung vermischt. Die Proben des ersten Versuchs wurden so bis zur Untersuchung im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt. Die Proben des zweiten Versuchs wurden nach dem Mischen in gelbbraune 6 ml-Phiolen gegeben und dann sofort in den Kühlschrank gestellt.

Die Kapillarblut-Proben des Vorversuchs (20 µl) wurden nach einem modifizierten Verfahren von Wagner und Patel (SEDMAN 1975) auf Äthanol untersucht. Bei den Proben des zweiten Versuchs (50 µl) bestimmte man den Alkohol durch Head-space-Gaschromatographie nach WILKINSON et al (1975). Die Analysen wurden mit einem Flammen-Ionisations-Detektor durchgeführt. Sämtliche Proben wurden noch am Entnahmetag untersucht.

Die Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve vom ersten Versuch wurde sowohl für die 4 %ige als auch für die 8 %ige Äthanolinfusion berechnet. Der Verlauf der Zeit-Alkoholkonzentrations-Kurve der 8 %igen Infusion dieses Versuches wurde dazu verwendet, für den zweiten Versuch geeignete Blutentnahme-Zeiten zu finden und etwas über das Verhältnis Dosis zu Konzentration zu erfahren.

Die Alkoholkonzentrationswerte der sechs Personen beim zweiten Versuch wurden auf das Modell eines offenen Ein-Kompartiment-Systems mit einer Zufuhrkinetik nullter Ordnung und einer Michaelis-Menten-Eliminationskinetik (Abb. 20, S. 105) übertragen.

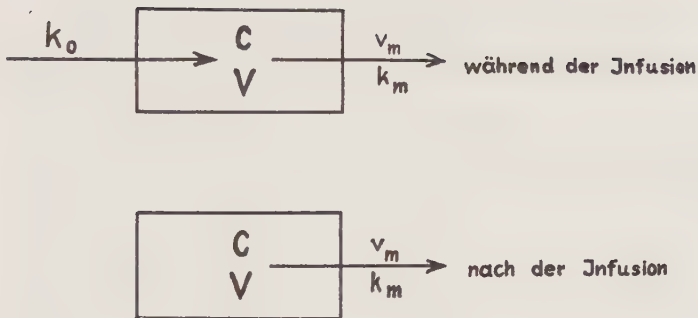


Abb. 20

Modell eines offenen Ein-Kompartiment-Systems mit einer Zufuhrkinetik nullter Ordnung und einer Michaelis-Menten-Eliminationskinetik (nach WILKINSON et al 1976).

Mit diesem Modell konnte die Äthanolkonzentration C zu jeder Zeit während der Infusion (Gleichung 1) und nach der Infusion (Gleichung 2) beschrieben werden:

$$\text{Gl. 1} \quad \frac{dC}{dt} = \frac{k_0}{V} - \frac{v_m C}{k_m + C}$$

$$\text{Gl. 2} \quad \frac{dC}{dt} = - \frac{v_m C}{k_m + C}$$

k_0 ist die Infusionsgeschwindigkeit (mg/Std., V das Alkohol-Verteilungsvolumen (ml), v_m die maximale Eliminationsgeschwindigkeit (mg/ml · Std.) und k_m die Michaeliskonstante der Alkoholelimination aus dem Körper (mg/ml).

Sämtliche Werte C und t jeder Versuchsperson wurden durch numerische Integration als Näherungswerte (Gleichung 1 bzw. 2) berechnet. Verwendet wurden die nichtlineare Regressionsmethode der kleinsten Quadrate "Noulin" und ein IBM 360/67 Digitalcomputer. Man erhielt dann die Parameter V, v_m und k_m . Schließlich bestimmte man mit Hilfe der Trapezformel annähernd die Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve von 0 bis T (Zeit bei der letzten Probeentnahme).

Die Wagner-Nelson-Methode, die man für die Michaelis-Menten-Eliminationskinetik modifizierte (Gleichung 3), fand bei den Zeit-Konzentrations-Werten der sechs Versuchspersonen Anwendung; damit wollte man zu von der vorhergehenden Methode unabhängigen Werten für die Infusionsgeschwindigkeit kommen. Verwendet man wieder das offene Ein-Kompartiment-System mit der Zufuhrkinetik nullter Ordnung und der Eliminationskinetik erster Ordnung, dann gilt:

$$\text{Gl. 3} \quad \frac{A_T}{V} = \frac{k_0}{V} \cdot T = C_T + \int_0^T \frac{v_m C}{k_m + C} dt$$

A_T ist die infundierte Gesamtmenge (amount) zur Zeit T, V das Verteilungsvolumen, k_0 die Infusionsgeschwindigkeit, C_T die Äthanolkonzentration im Blut zur Zeit T, v_m die maximale Eliminationsgeschwindigkeit und k_m die Michaeliskonstante.

Trägt man mehrere Werte von $\frac{A_T}{V}$ gegen die Zeit T, während die Infusionspumpe läuft, in einem Koordinatensystem auf, ergibt diese graphische Darstellung für jede Versuchsperson eine Gerade mit der Steigung $\frac{k_0}{V}$.

Ergebnisse:

Abb. 21 (S.108) zeigt den gemessenen Äthanolkonzentrationsverlauf im Kapillarblut nach der intravenösen Dauerinfusion von Äthanol mit zwei verschiedenen Dosierungen (Vorversuch).

In Abb. 21 fällt die Äthanol-Eliminationskurve sofort nach Infusionsende steil ab. Bei den sechs anderen Personen (Abb. 22 a-f, S. 109 bis S. 114) nimmt die Konzentration gleich nach Infusionsende deutlich langsamer ab. Wahrscheinlich erfolgte die Verteilung bei den sechs Personen etwas anders als bei der Versuchsperson vom Vorversuch. Außerdem ist ein annähernd linearer Kurvenabschnitt erkennbar, der kurz nach Infusionsende beginnt und bis zu einer Alkoholkonzentration von ca. 0,2 mg/ml (0,19 ‰) reicht. Sinkt der Äthanolspiegel im Blut noch weiter ab, verläuft die Kurve nicht mehr linear, sondern exponentiell. Beim Vorversuch ist die Neigung des nicht linearen Kurventeils nach der 8 ‰igen Infusion größer ($p < 0,001$) als die nach der 4 ‰igen Infusion (Abb. 21).

In Abb. 21 fällt noch auf, daß die Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve von der 8 ‰igen Infusion unverhältnismäßig größer ist als die Kurvenfläche nach der 4 ‰igen Infusion. Eine 1,9-fache Dosierung, gemessen in g Äthanol pro kg Körpergewicht, ergab eine 3,5-fach so große Fläche.

Abb. 22a bis 22f (S. 109 bis S. 114) zeigen die gemessenen Konzentrationswerte bei den sechs Versuchspersonen während und nach der Infusion von 720 ml der 8 ‰igen Alkohollösung.

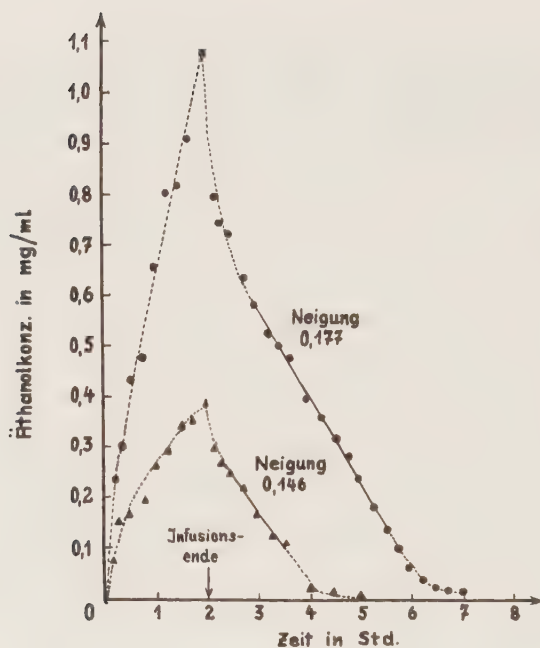


Abb. 21

Alkoholkonzentration im Kapillarblut bei einer einzelnen Versuchsperson während und nach einer zweistündigen Äthanolinfusion: Vorversuch (nach WILKINSON et al 1976).

▲ = 720 ml einer 4 %igen (v/v) Lösung

● = 720 ml einer 8 %igen (v/v) Lösung

Die gestrichelte Linie wurde frei gezeichnet; die durch-
gehende Linie erhielt man durch lineare Regression der
kleinsten Quadrate (Neigung der Gerade).

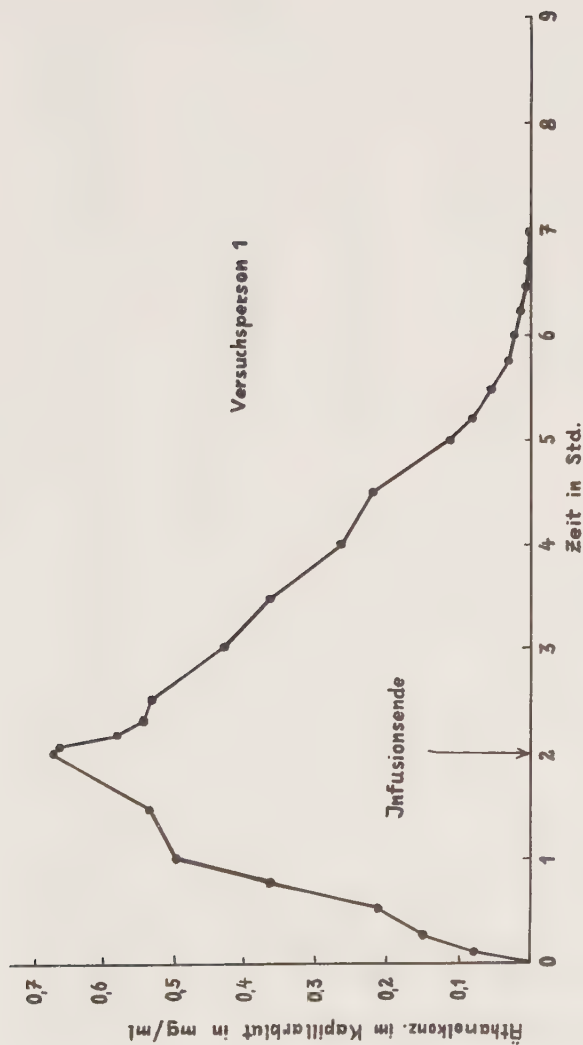


Abb. 22a

Alkoholkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 1 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 %igen Äthanollösung (nach WILKINSON et al 1976).

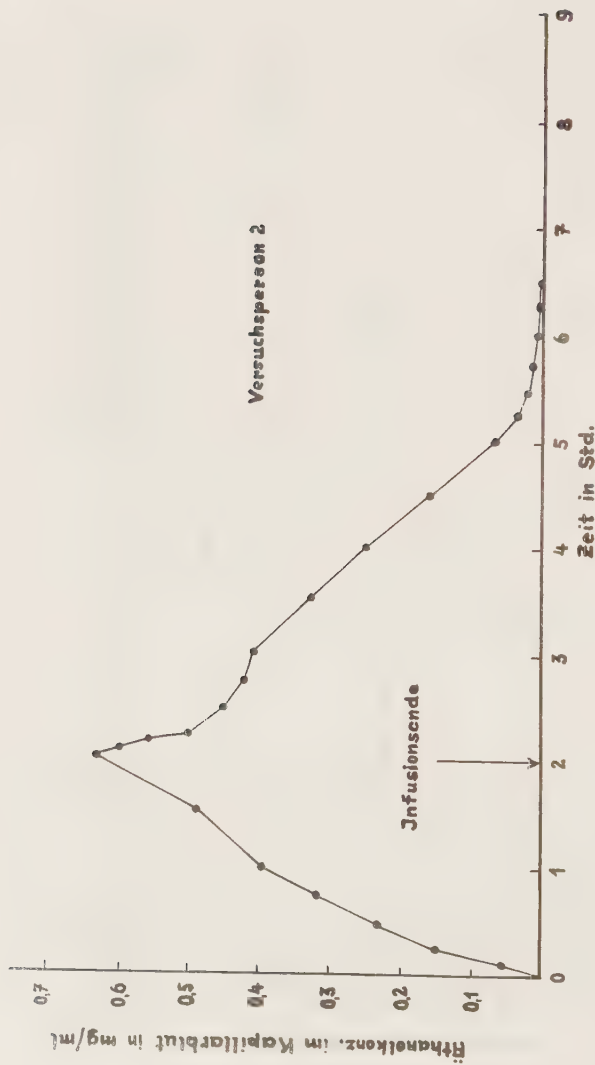


Abb. 22b

Alkoholkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 2 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 %igen Äthanollösung (nach WILKINSON et al 1976).

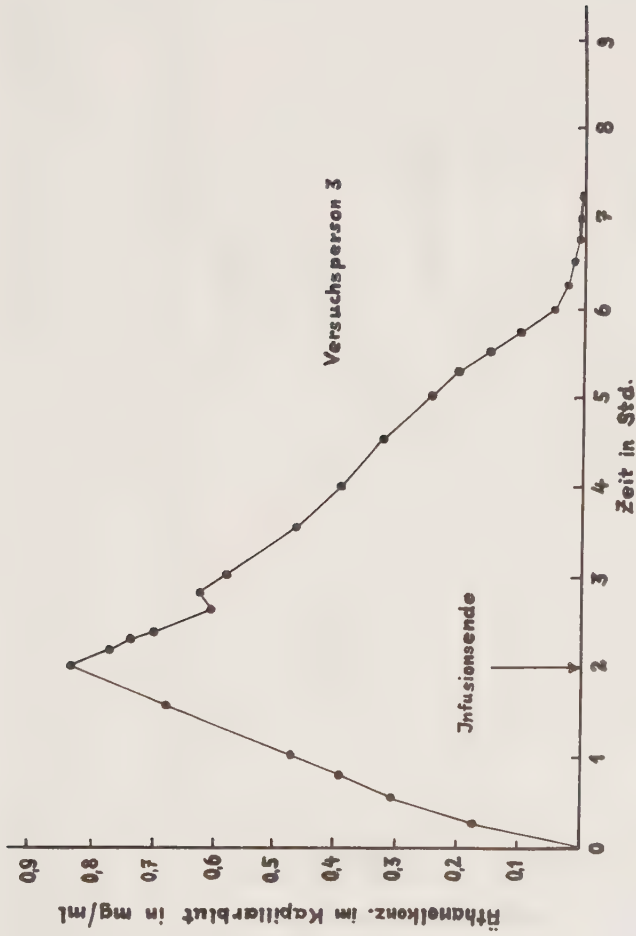


Abb. 22c

Alkoholkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 3 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 ‰igen Äthanollösung (nach WILKINSON et al 1976).

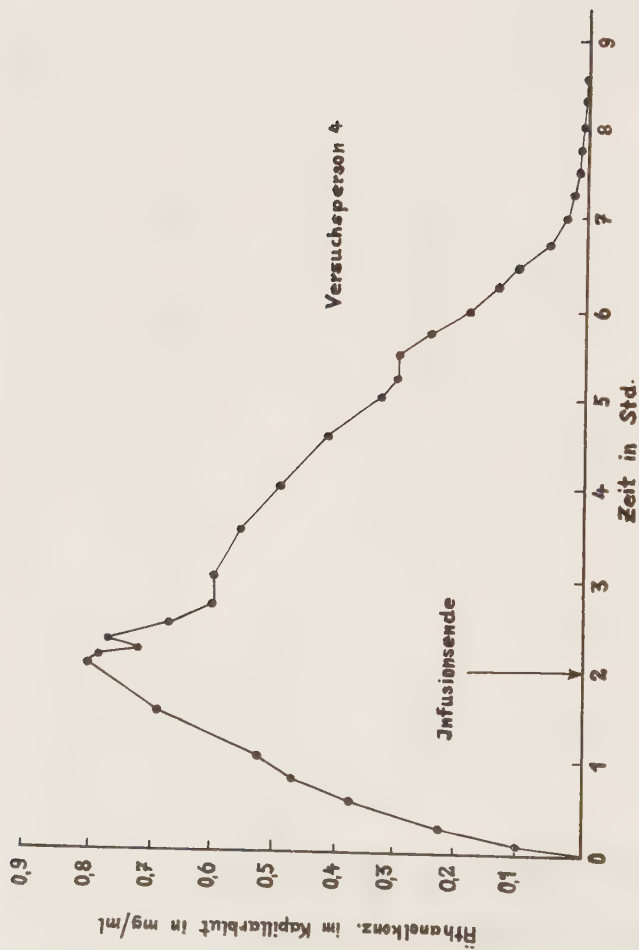


Abb. 22d

Alkoholkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 4 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 äigen Äthanollösung (nach WILKINSON et al 1976).



Abb. 22e

Äthanolkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 5 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 ‰igen Äthanolösung (nach WILKINSON et al 1976).

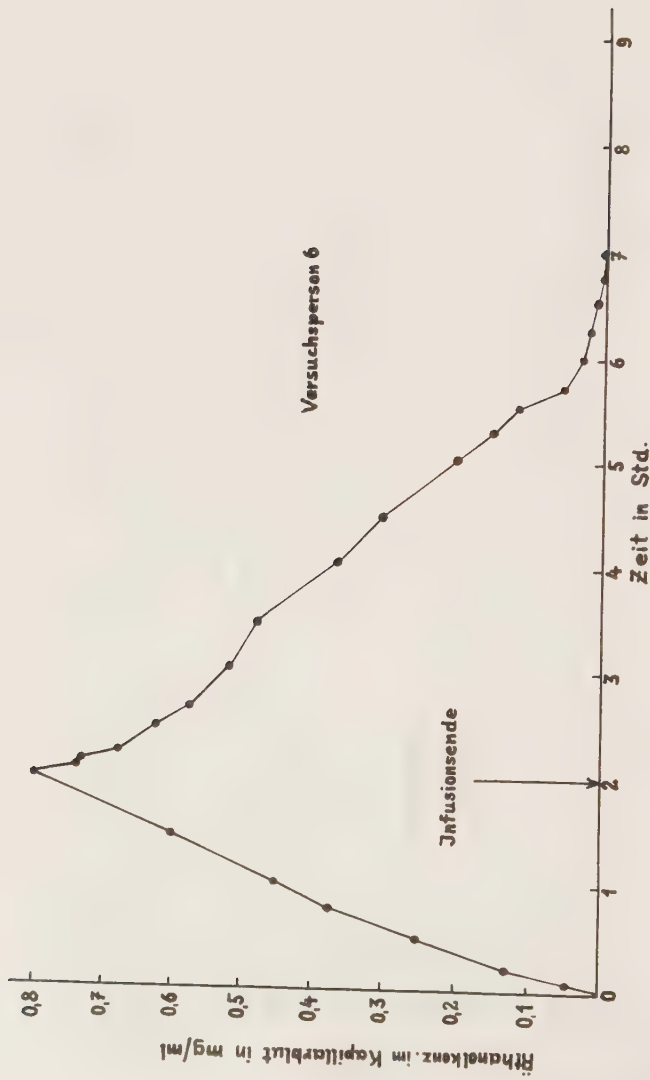


Abb. 22 f

Äthanolkonzentration im Kapillarblut bei Versuchsperson 6 während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml einer 8 ‰igen Äthanollösung (nach WILKINSON et al 1976).

Tab. 22 enthält das Körpergewicht, die Fläche unter der Kurve und die jeweils höchste Alkoholkonzentration im Blut bei den sechs Versuchspersonen.

Ver- suchs- person	Körpergew. kg	Dosis g absol. Alk./kg	Fläche ⁺ $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ · Std.	max. Konz. mg/ml ‰	
1	79,6	0,5604	1,986	0,67	0,63
2	88,6	0,5166	1,738	0,63	0,60
3	79,6	0,5945	2,586	0,84	0,80
4	75,0	0,6016	3,030	0,81	0,77
5	75,0	0,6206	1,941	0,67	0,63
6	82,7	0,5784	2,392	0,80	0,76
Durch- schnitt	80,1	0,5787	2,279	0,74	0,70
Vk ‰	6,4	6,3	21,2	12,1	

Tab. 22

Infundierte absolute Äthanolmenge, Fläche unter der Zeit-Alkoholkonzentrations-Kurve und die maximal erreichte Alkoholkonzentration im Blut nach einer zweistündigen Dauerinfusion von 720 ml einer 8 ‰igen Äthanollösung bei sechs Versuchspersonen (nach WILKINSON et al 1976).

Die maximale Konzentration wurde erreicht, als die Infusion abgebrochen wurde.

⁺ Die Fläche unter der Kurve wurde annähernd mit der Trapezformel bestimmt.

In Tab. 23 sind Mittelwert M, Standardabweichung s und Variationskoeffizient Vk ($= \frac{s}{M} \cdot 100$) der Konzentrationen bei sämtlichen Blutentnahmezeiten aufgeführt.

Zeit	Mittelwerte		s	Vk
St.	mg/ml	‰		%
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.083	0.063	0.060	0.027	42.5
0.25	0.16	0.15	0.05	30.7
0.5	0.26	0.25	0.07	26.0
0.75	0.37	0.35	0.07	19.5
1.0	0.46	0.44	0.05	11.5
1.5	0.59	0.56	0.08	12.9
2.0	0.74	0.70	0.09	12.2
2.083	0.70	0.66	0.08	11.3
2.167	0.66	0.62	0.08	12.6
2.25	0.63	0.60	0.10	16.3
2.5	0.58	0.55	0.07	12.9
2.75	0.55	0.52	0.08	15.1
3.0	0.50	0.47	0.08	16.8
3.5	0.43	0.41	0.09	19.9
4.0	0.35	0.33	0.09	24.5
4.5	0.28	0.26	0.09	32.6
5.0	0.18	0.17	0.09	49.1
5.25	0.15	0.14	0.09	61.3
5.5	0.11	0.10	0.10	85.2
5.75	0.076	0.072	0.081	106.0
6.0	0.052	0.049	0.060	117.0
6.25	0.036	0.034	0.047	132.0
6.5	0.025	0.024	0.038	154.0
6.75	0.013	0.012	0.023	177.0
7.0	0.010	0.0095	0.019	188.0
7.25	0.0066	0.0062	0.0149	225.0
7.5	0.0040	0.0038	0.0098	245.0
7.75	0.0028	0.0026	0.0069	245.0

Tab. 23

Mittlere Äthanolkonzentration im Kapillarblut zu verschiedenen Zeiten während und nach einer zweistündigen Infusion von 720 ml 8 %igem Alkohol (nach WILKINSON et al 1976).

Mittelwert aus den Konzentrationen von sechs Versuchspersonen.

s = Standardabweichung

Vk = Variationskoeffizient ($\frac{s \cdot 100}{\text{Mittelw.}}$)

Tab. 24 (S. 118) enthält die Parameter v_m , k_m und V zusammen mit den Näherungswerten; sie ermöglicht einen Vergleich der gemessenen Fläche unter der Kurve mit der nach dem Modell bestimmten Fläche. Die maximale Eliminationsgeschwindigkeit v_m betrug durchschnittlich 0,232 mg Äthanol pro ml Blut pro Stunde (0,22 ‰ pro Stunde). Die mittlere k_m lag bei ca. 1,7 mM, was einer Äthanolkonzentration von ungefähr 0,8 ‰ entspricht. Das Verteilungsvolumen V betrug durchschnittlich 42,7 l oder 53,5 % des Körpergewichts.

Tab. 25 (S. 119) vergleicht die gemessene Äthanolkonzentration mit Hilfe der nach dem Modell bestimmten. Vor allem gleich nach Infusionsende waren die durch das Modell bestimmten Konzentrationen niedriger als die gemessenen. Diese Tatsache läßt sich wahrscheinlich damit erklären, daß die Verteilungskinetik in Wirklichkeit nicht in einem Einkompartimentssystem abläuft, sondern in einem Mehrkompartimentssystem. Nach eineinhalb bis zwei Stunden glichen sich die durch unterschiedliche Methode gewonnenen Werte einander an.

Um die Werte der Infusionsgeschwindigkeit kontrollieren zu können, berechnete der Autor diese noch einmal nach der modifizierten Wagner-Nelson-Methode. Mehrere Werte von $\frac{A_T}{V}$ (infundierte Gesamtmenge dividiert durch das Verteilungsvolumen), graphisch aufgetragen gegen die Zeit T , ergaben dabei eine Gerade mit der Steigung $\frac{K_O}{V}$ (Infusionsgeschwindigkeit dividiert durch das Verteilungsvolumen).

Versuchs- pers.	v_m mg	k_m mg/ml	Fläche gem.	$\frac{mg}{ml} \cdot Std.$ Mod.	V		Zuverlässigk.	
	ml · Std.				1	% des K.gew.	r ²	kontrolle Kk
1	0,253	0,108	1,986	1,938	42,9	53,9	0,987	0,987
2	0,260	0,103	1,738	1,690	46,1	52,0	0,992	0,992
3	0,238	0,0762	2,586	2,527	39,7	49,9	0,993	0,992
4	0,210	0,0983	3,025	2,938	39,2	52,3	0,983	0,983
5	0,192	0,0302	1,941	1,888	47,2	63,1	0,995	0,993
6	0,241	0,0767	2,392	2,351	41,2	49,8	0,996	0,993
Durch- schn.	0,232	0,0821 (= ca. 1,7 mMol)			42,7	53,5		
S	0,026	0,0287			3,3	5,0		

Tab. 24

Berechnete Parameter v_m (max. Eliminationsgeschw.), k_m (Michaeliskonst.) und V (Alkohol-Verteilungsvol.) und Zuverlässigkeitskontrolle für die nichtlineare Näherungsberechnung (Methode der kleinsten Quadrate), bei der die gemessenen Konzentrationswerte auf das Modell eines Ein-Kompartimentssystem (Zufuhrkinetik nullter Ordnung, Eliminationskinetik nach Michaelis-Menten) übertragen wurden (nach WILKINSON et al 1976). Folgende Zeiten zur Berechnung der Ausgangswerte von v_m und k_m wurden jeweils bei den sechs Personen verwendet: 3 bis 7,3; 6,5; 4,5 - 7,25; 6 - 8,5; 5 - 6,25; 3,5 - 7 Std. nach Versuchsbeginn. Die Fläche unter der gemessenen (gem.) Zeit-Konzentrationskurve wurde annähernd mit der Trapezformel bestimmt.

Mod. = durch das Modell berechnete Fläche

s = Standardabweichung

Kk = Korrelationskoeffizient der linearen Regression von $\hat{C}$ auf C.

$$r^2 = \frac{\sum C^2 - \sum (\hat{C} - C)^2}{\sum C^2}$$

Äthanolkonzentration in mg pro ml Blut

Zeit in Std.	1		2		3		4		5		6	
	gem.	Mod.	gem.	Mod.	gem.	Mod.	gem.	Mod.	gem.	Mod.	gem.	Mod.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.085	0.077	0.044	0.062	0.038	—	—	0.10	0.055	0.031	0.035	0.046	0.044
0.25	0.15	0.11	0.15	0.10	0.16	0.12	0.23	0.13	0.085	0.096	0.14	0.12
0.5	0.31	0.20	0.21	0.19	0.21	0.22	0.36	0.24	0.10	0.10	0.26	0.22
0.75	0.36	0.20	0.22	0.23	0.20	0.22	0.43	0.24	0.16	0.26	0.30	0.32
1.0	0.50	0.37	0.30	0.33	0.45	0.35	0.52	0.34	0.40	0.50	0.46	0.42
1.5	0.54	0.55	0.49	0.49	0.67	0.65	0.60	0.64	0.57	0.50	0.60	0.60
2.0	0.67	0.68	0.65	0.65	0.84	0.82	0.81	0.84	0.87	0.85	0.80	0.78
2.085	0.86	0.86	0.60	0.61	0.78	0.80	0.70	0.81	0.64	0.64	0.74	0.77
2.167	0.89	0.85	0.73	0.73	0.78	0.79	0.72	0.81	0.50	0.62	0.73	0.75
2.25	0.58	0.63	0.51	0.57	0.70	0.77	0.70	0.79	0.58	0.61	0.68	0.73
2.5	0.54	0.57	0.46	0.52	0.61	0.61	0.66	0.75	0.55	0.56	0.64	0.63
2.85	0.45	0.47	0.48	0.49	0.64	0.66	0.59	0.70	0.45	0.47	0.58	0.57
3.0	0.35	0.37	0.32	0.31	0.53	0.60	0.55	0.56	0.37	0.38	0.48	0.46
3.5	0.27	0.28	0.25	0.23	0.46	0.50	0.41	0.47	0.32	0.39	0.37	0.36
4.0	0.21	0.20	0.20	0.19	0.39	0.40	0.38	0.43	0.25	0.31	0.30	0.27
4.5	0.23	0.19	0.16	0.14	0.31	0.30	0.41	0.39	0.25	0.31	0.20	0.18
5.0	0.12	0.12	0.074	0.073	0.24	0.21	0.35	0.31	0.14	0.13	0.15	0.14
5.28	0.089	0.086	0.048	0.044	0.20	0.17	0.29	0.27	0.10	0.089	0.15	0.10
5.5	0.051	0.050	0.027	0.031	0.15	0.13	0.23	0.23	0.059	0.055	0.11	0.10
5.75	0.024	0.040	0.016	0.019	0.10	0.093	0.25	0.19	0.031	0.028	0.057	0.048
6.0	0.020	0.026	0.012	0.011	0.054	0.045	0.17	0.10	0.010	0.010	0.034	0.043
6.25	0.010	0.016	0.0066	0.0061	0.030	0.039	0.15	0.15	0.0043	0.0026	0.024	0.025
6.5	0.010	0.0082	0.0034	0.0034	0.020	0.022	0.10	0.10	—	—	0.014	0.013
6.75	0.0036	0.0055	—	—	0.0086	0.012	0.060	0.076	—	—	0.0065	0.0065
7.0	0.0020	0.0010	—	—	0.0057	0.0088	0.049	0.067	—	—	0.0024	0.0034
7.25	—	—	—	—	0.0028	0.0028	0.037	0.038	—	—	—	—
7.5	—	—	—	—	—	—	0.024	0.026	—	—	—	—
7.75	—	—	—	—	—	—	0.017	0.016	—	—	—	—
8.0	—	—	—	—	—	—	0.011	0.010	—	—	—	—
8.25	—	—	—	—	—	—	0.0053	0.0062	—	—	—	—
8.5	—	—	—	—	—	—	0.0023	0.0037	—	—	—	—

gem. = gemessene Konzentration im Kapillarblut

Mod. = durch das Modell errechnete Konzentration

Tab. 2.5

Vergleich der gemessenen Alkoholkonzentration im Blut mit der durch das Modell erhaltenen Konzentration (alle Werte in mg/ml) bei den Versuchspersonen 1 bis 6 (nach WILKINSON et al 1976)

Mit Hilfe der Tab. 26 ist ein Vergleich der Werte von $\frac{k_0}{V}$ möglich. Einmal erhielt man die Werte aus den Ergebnissen der modifizierten Wagner-Nelson-Methode, zum anderen durch Division der bekannten Infusionsgeschwindigkeit k_0 durch das Verteilungsvolumen V jeder Person, das man durch die Näherungswerte von C und t mit dem Computer ungefähr bestimmt hatte.

	$\frac{k_0}{V}$ in $\frac{mg}{Std.}$ pro ml		Fehler bei der mod. W-N in
	berechnet nach mod.W-N	nach bekanntem k_0	%
1	0,553	0,519	+6,6
2	0,521	0,497	+4,8
3	0,629	0,597	+5,5
4	0,624	0,577	+8,1
5	0,516	0,493	+4,7
6	0,601	0,580	+3,6
Mittel			+5,5

Tab. 26

Vergleich der Werte $\frac{k_0}{V}$ (Infusionsgeschwindigkeit/Verteilungsvolumen) von der Berechnung durch die modifizierte Wagner-Nelson-Methode (W - N) mit den Werten, die man aus der bekannten Infusionsgeschwindigkeit und aus dem Verteilungsvolumen (bestimmt durch Übertragen aller C , t auf das Modell) berechnete (nach WILKINSON et al 1976).

XII) Alter und Äthanolstoffwechsel

Die Auswirkungen des Alterns auf die Pharmakokinetik des Alkohols untersuchte VESTAL mit Mitarbeiter (1977).

Methode:

Zu diesen Experimenten standen 50 gesunde Versuchspersonen aus normalem sozialen Milieu zur Verfügung. Ihr Alter lag zwischen 21 und 81 Jahren. Leber- und Nierenfunktionsstörungen wurden durch Laboruntersuchungen (direktes bzw. Gesamt-Bilirubin, SGOT, alkal. Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumin, PTZ, 24-Std.-Kreatininclearance) ausgeschlossen. Alle Personen mußten sich außerdem einem Glucose-Toleranztest unterziehen, der bei jedem normal ausfiel. Das Körpergewicht ohne Fettanteil wurde durch die anthropometrische Methode von BEHNKE (1961) bestimmt. In anderen Versuchen mit mehr als 120 Personen wurde der "Behnke-Fettindex" mit dem Körperfett, das man mit der Körperdichte (Helium-Verdünnungsmethode) und dem Gesamt-Körperwasser (Antipyrin-Raum-Methode) bestimmte, korreliert. Durch die aus diesen Werten erhaltene Regressionskonstante wurde der Behnke-Fettindex für jede Versuchsperson in Prozent Körperfett umgerechnet. Die Körpermasse bzw. das Körpergewicht ohne Fett in Prozent war dann 100 minus Körperfett in Prozent. Der "Fettleibigkeitsindex" (Verhältnis des wirklichen Körpergewichts zu erwünschtem Körpergewicht) wurde auf der Grundlage des Durchschnittsgewichts von mittelgroßen Männern berechnet. Die Versuchspersonen mußten für drei Wochen vor der Untersuchung auf Alkohol verzichten. Fünf der Un-

tersuchten rauchten ein bis zwei Päckchen Zigaretten pro Tag; alle anderen waren Nichtraucher. Durchschnittlich wurden zwei bis drei Tassen Kaffee oder Tee von den Versuchspersonen getrunken. Drei Teilnehmer mußten nachträglich wegen Übelkeit und Erbrechen nach der Alkoholinfusion vom Versuch ausgeschlossen werden. Zwei Personen bekamen nach der Applikation lokale Venenentzündungen, die jedoch ohne Folgen blieben.

95 %iger Äthylalkohol wurde mit isotonischer Kochsalzlösung zu einer 15 %igen (v/v) Infusionslösung verdünnt, wobei die Konzentration dieser Lösung durch einige Proben noch kontrolliert wurde.

Die Versuchspersonen mußten über Nacht 10 Stunden fasten und bekamen dann in leicht zurückgelehnter, entspannter Lage eine einstündige Äthanolinfusion mit einer durchschnittlichen Infusionsgeschwindigkeit von 375 mg Äthanol pro m^2 Körperoberfläche pro Minute durch einen Katheter in eine Armbeugevene. Insgesamt wurde jedem Probanden 0,57 g Äthanol pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Infusionsgeschwindigkeit kontrollierte eine Havard-Pumpe. Zur Vermeidung von Venenspasmen wurde die Infusionsgeschwindigkeit in den ersten fünf Minuten allmählich bis zur endgültigen Geschwindigkeit gesteigert. Mehrere Blutproben wurden bereits vor der Infusion abgenommen. Während der Infusion entnahm man durch den in einer contralateralen Armbeugevene gelegten Katheter alle 15 Minuten, bis zu vier Stunden nach der Infusion alle 15 bis 30 Minuten eine Probe. Bei einigen Versuchspersonen wurden in den ersten 30 Minuten nach Infusionsende sogar noch häufiger Blutproben gewonnen. Außer zur Blasenentleerung blieben die Versuchspersonen während der ganzen Zeit halb zurückgelehnt.

Das Blut wurde in leicht heparinisierten Spritzen abgezogen und bei Kälte verarbeitet.

Die Alkoholkonzentration im Blut und Harn wurde mit einer modifizierten Methode der Gas-Flüssigkeits-Chromatographie nach PAYNE et al (1967) bzw. ROACH et al (1968) beschrieben wurde, bestimmt. 1 ml Blut wurde mit der gleichen Menge 0,3 n Bariumhydroxid und 5 % Zinksulfat deproteinisiert. Der Überstand wurde bei -20°C bis zur Analyse verschlossen aufbewahrt. Mit den Harnproben wurde genauso verfahren. Die Probenkonzentrationen und die Bezugs-Standardwerte wurden von einem Hewlett-Packard-Gas-Chromatographen (Modell 5750) in Verbindung mit einem automatischen Probeentnehmer (Modell 7670 A) und einem Digitalanzeige-Rechner (Modell 3380) bestimmt. Eine sechs Fuß hohe Glassäule (Innendurchmesser 2mm) wurde mit Poropak Q gefüllt. Durch diese im Chromatographen stehende Säule wurde dann beständig Stickstoffgas geleitet. Die Einspritz-Temperatur wurde bei 170°C gehalten; die Temperatur des Ofens lag bei 175°C und die des Flammenionisationsdetektors bei 240°C . Der Abweichungskoeffizient für die 144 Proben betrug 4,7 %. Die Grenzwerte lagen zwischen 98,5 % und 102,8 %. Die bestimmten Äthanolkonzentrationswerte im Gesamtblut wurden in Konzentrationen im Blutwasser unter der Annahme, daß das Blut 83 % Wasser enthält, umgerechnet.

Die Verteilung und der Stoffwechsel des Äthanol wurden unter Zugrundelegung eines Kompartiment-Modells beurteilt. Das Modell wurde in dem Computer Univac 1108 mit Hilfe des SAAM-26-Programms von Berman und Weiß gespeichert und ausgewertet. Das kleinste ausreichende Modell ist nach Meinung des Autors ein Zwei-Kompartiment-Modell (Abb. 23, S. 124).

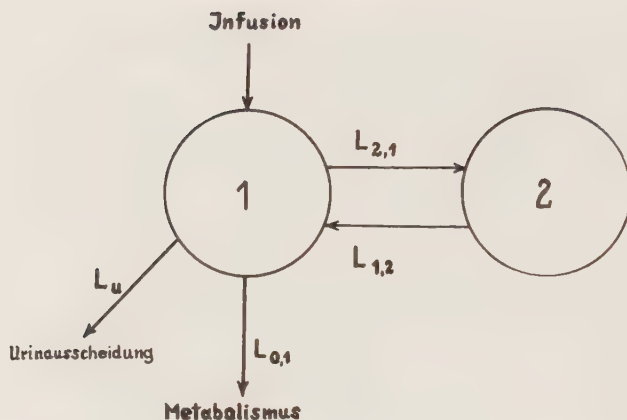


Abb. 23

Zweikompartiment-Modell für Äthanolverteilung und Elimination (nach VESTAL et al 1977).

- $L_{2,1}$: Teilmenge, die aus Kompartiment 1 in Kompartiment 2 pro Minute übergeht.
- $L_{1,2}$: Teilmenge, die aus Kompartiment 2 in Kompartiment 1 pro Minute übergeht.
- $L_{O,1}$ ist konzentrationsabhängig und folgt der sättigbaren Michaelis-Menten-Kinetik:

$$L_{O,1} = \frac{v_{\max} / V_1}{k_m + S}$$

$v_{\max}$ ist ein in vivo-Wert, V_1 ist das Volumen von Kompartiment 1, S ist die Alkoholkonz. in Kompartiment 1, k_m ist die Michaelis-Menten-Konstante. Die Eliminationsgeschwindigkeit dieses Stoffwechselweges in mg/Min. ist gleich der Teilelimination multipliziert mit der Alkoholmenge im Kompartiment 1 in mg:

$$\text{Elimin.geschw.} = L_{O,1} \cdot S = \frac{v_{\max} \cdot S}{k_m + S}$$

Ist das System gesättigt, folgt die Eliminationsgeschwindigkeit einer Kinetik 0. Ordnung!

Kompartiment 1, der erste Alkohol-Verteilungsraum, ist das Blut und jene interstitielle Flüssigkeitsräume, die mit dem Blut in raschem Stoffwechsel-Austausch stehen. Dieses Kompartiment steht mit dem größeren Kompartiment 2 im Gleichgewicht, das aus der interstitiellen Flüssigkeit, die wenig Stoffwechsel-Beziehung zum Blut hat, und der intrazellulären Flüssigkeit besteht. Das gesamte Verteilungsvolumen V_d ist die Summe aus Volumen des Kompartiments 1 V_1 und des Kompartiments 2 V_2 . Um der Zeitdiskrepanz, die beim Versuch durch die Infusion in eine Armvene und die Blutentnahme aus einer contralateralen Armbeugevene entstand, Rechnung zu tragen, führte man in dem Modell eine Verzögerungszeit zwischen Applikation und Konzentrationsmessung von einer Minute ein. Im Modell wurde der Alkohol vor allem durch zwei Vorgänge eliminiert, nämlich durch den Äthanolmetabolismus L_o und durch die Alkoholausscheidung im Urin L_u .

Hauptsächlich zwei Enzymsysteme sollen für die Alkoholstoffwechsel verantwortlich sein, nämlich die Alkoholdehydrogenase und das mikrosomale Äthanol oxydierende System: Diese beiden Enzymsysteme wurden auch bei diesem Versuch berücksichtigt. Man versuchte, die Werte mit Hilfe eines Zwei-Enzym-Abbausystems mit den aus der Literatur bekannten Werten zu korrelieren. Die Daten waren jedoch ungenügend, um jedes einzelne Enzymsystem bzw. die jeweilige höchstmögliche Arbeitsgeschwindigkeit des Systems v_{max} bestimmen zu können. Da eine Unterscheidung nicht möglich war, wurde schließlich die Eliminationsgeschwindigkeit durch den Stoffwechsel als

$$\frac{v_{max} \cdot S}{k_m + S}$$

ausgedrückt; der in vivo $v_{\max}$ -Wert konnte dann von jeder einzelnen Datenreihe abgeleitet werden. Der Stoffwechsel außerhalb der Leber und die pulmonale Ausscheidung wurden für unbedeutend angesehen und deshalb nicht berücksichtigt.

Weil eine Auswertung der Verteilungsphase wegen der unvollständigen Werte bzw. der Komplexität der Vorgänge (Verzögerung zwischen Infusion und Blutentnahme am anderen Arm, Veränderungen der Enzymtätigkeit bei gleichzeitiger Alkoholfuhr, Verteilung und Elimination) schlecht möglich war, beschränkte man sich vor allem auf die Diskussion des Teils der Konzentrationskurve mit der maximalen Konzentration und dem anschließenden Abfall der Kurve.

Um die eigenen Daten der Eliminationsgeschwindigkeit $v_{\max}$ (mg/Min.) mit den Werten der Literatur vergleichen zu können, rechnete man die Ergebnisse in mg/kg · Std. um. Die vom Modell abgeleiteten Werte für $v_{\max}$ und für das gesamte Verteilungsvolumen V_d wurden für die Errechnung der Alkoholelimination aus dem Blut (mg/dl Blutwasser · Std.) verwendet, um sie mit dem Widmark-Faktor β in der Literatur vergleichen zu können.

Als Bezugsgröße für die Körpergröße wurde die Körperoberfläche genommen, so daß die zu verabreichende Alkoholdosis errechnet werden konnte.

Ergebnisse:

Die Versuchspersonen repräsentierten praktisch jedes Lebensalter und jeden Konstitutionstyp. Einen Überblick über die wichtigsten Versuchsergebnisse sämtlicher Probanden geben die Tabellen 27 und 28 (S. 127 und S. 128).

Ver- suchs- person	Riter Jahre	Gewicht kg	Körper- oberfläche m ²	Körpergew., ohne Fett kg	Fetttei- bigkeits- index	L _{2,1} min ⁻¹	L _{1,2} min ⁻¹	L ₂ min ⁻¹ · 10 ⁻³	v _{max} mg/kg · Std	V _d mg/dl · Std	V ₁ % KoF	V _d % KoF	Maximale Äthanolkonz. mg/dl °
1	24,7	34,2	2,04	64,0	120	0,207	0,035	6,67	0,83	44,2	5,3	24,7	313
2	22,3	65,6	1,75	55,4	99	0,091	0,031	6,00	74,6	14,5	7,5	29,5	532
3	25,4	72,1	1,88	61,3	108	0,087	0,055	3,75	82,6	17,0	12,2	31,6	515
4	24,5	89,3	2,10	59,0	126	0,052	0,036	1,96	70,6	14,3	16,0	26,7	583
5	24,6	116,4	2,44	78,0	145	0,046	0,035	2,52	65,8	13,3	22,5	24,8	521
6	24,5	73,0	2,23	60,8	100	0,071	0,041	2,76	82,2	17,1	15,1	24,8	415
7	20,8	72,2	1,84	59,9	115	0,054	0,035	3,13	87,7	11,8	12,4	20,7	312
8	31,1	75,2	1,91	58,0	119	0,046	0,028	4,09	80,4	12,4	10,0	17,1	32,0
9	31,1	76,3	1,85	57,2	110	0,031	0,025	1,33	81,5	16,4	16,9	23,5	37,9
10	31,6	70,5	1,83	62,8	106	0,064	0,035	0,88	78,3	14,7	11,5	18,3	32,9
11	32,2	74,0	1,85	64,5	120	0,086	0,041	3,92	84,4	15,6	11,0	17,0	34,3
12	32,2	74,0	1,85	57,7	105	0,027	0,021	0,39	90,7	16,0	12,2	26,3	33,9
13	36,7	71,3	1,89	56,3	101	0,069	0,034	1,87	87,4	16,4	10,4	18,5	33,6
14	31,9	48,0	2,36	76,9	128	0,064	0,034	2,02	71,1	13,4	21,1	23,5	44,1
15	43,1	68,1	1,76	49,7	111	0,052	0,031	2,25	59,1	13,1	13,0	26,2	28,7
16	43,5	70,4	1,80	54,2	100	0,086	0,031	3,12	69,8	14,2	7,6	14,0	29,0
17	42,3	79,2	1,93	57,1	123	0,080	0,053	1,47	65,3	16,0	11,8	26,7	23,7
18	48,9	76,9	1,82	45,4	115	0,102	0,039	1,75	74,0	14,9	8,9	18,4	32,4
19	49,2	84,2	2,08	60,6	112	0,037	0,021	1,33	65,8	11,8	15,5	25,6	42,9
20	44,9	94,4	2,17	73,2	117	0,227	0,041	1,36	75,6	18,2	5,2	7,1	34,1
21	44,8	82,8	1,99	55,3	125	0,091	0,023	1,15	70,1	15,3	12,2	21,7	33,9
22	51,5	80,2	2,08	61,7	126	0,187	0,033	12,84	59,9	17,3	4,0	6,5	26,9
23	53,6	65,6	1,76	45,2	104	0,123	0,032	3,58	81,2	16,3	2,9	13,1	28,5
24	65,8	88,5	2,08	61,1	125	0,030	0,018	1,84	75,3	19,3	13,5	22,1	36,4
25	56,2	80,0	1,99	68,0	114	0,063	0,026	3,36	69,9	14,3	10,8	15,9	37,3
Mittel	39,7	79,7	1,97	60,2	115	0,080	0,034	3,04	71,7	15,3	11,8	19,4	34,9
Stabwe	2,22	2,40	0,035	1,60	0,021	0,0107	0,0020	0,504	1,81	0,38	0,93	1,19	4,95

v_{max} = höchstmögliche Eliminationsgeschw.

V_d = Volumen von Kompartiment 1

V_d = gesamtes Verteilungsvolumen

L = Teilmenge an Äthanol, die aus einem Kompartiment in ein anderes übergeht

KoF = Körpergewicht ohne Fett

Stabwe = Standardabweichung

+ = Ziffernwechsel

* = Körpergewicht

o = Blutwasser

Tab. 23

Werte der jüngeren Versuchspersonen im Riter von 21 bis 56 Jahren (nach VESTERL et al 1973)

Ver- suchs- person	Alter Jahre	Gewicht kg	Körper- oberfläche m ²	Körpergew. ohne Fett kg	Fettfrei- bigkeits- index	L _{2,1} min ⁻¹	L _{1,2} min ⁻¹	L _u min ⁻¹ · 10 ⁻⁴	V _{max} mg/kg · Std.	V ₁ % KoF	V _d % KoF	Maximale Rhinokonz. mg/dl ±			
1	57,3	58,8	1,69	51,1	0,95	0,045	0,030	1,54	88,6	173	111	217	279	54,6	165,5
2	57,7	91,9	2,12	55,8	1,98	0,099	0,025	2,92	62,3	137	6,6	11,8	32,4	58,1	194,1
3	59,3	70,7	1,78	53,7	1,20	0,016	0,035	0,31	83,0	157	10,1	18,8	32,0	53,6	164,8
4	59,6	74,7	1,87	48,6	1,17	0,072	0,026	2,44	55,1	10,8	8,6	17,7	32,5	66,9	193,3
5	59,7	87,7	2,05	67,6	1,30	0,172	0,039	4,61	74,4	16,1	6,5	9,6	31,9	51,6	152,8
6	60,7	95,2	2,16	60,9	1,34	0,058	0,026	3,06	65,6	14,8	12,4	20,4	40,3	66,2	146,3
7	61,5	77,8	1,94	51,4	1,16	0,044	0,025	2,38	87,6	17,0	13,2	25,7	36,8	71,6	169,5
8	62,4	72,2	1,86	55,6	1,12	0,055	0,028	4,25	68,8	15,8	8,0	14,2	28,2	50,7	193,3
9	62,8	72,6	1,85	53,8	1,14	0,060	0,027	1,80	63,2	15,4	4,5	17,7	31,1	53,2	176,6
10	63,2	86,1	1,98	58,5	1,36	0,209	0,035	4,30	74,9	17,9	7,2	13,5	27,1	50,1	211,2
11	63,7	66,8	1,83	54,1	0,99	0,097	0,018	5,85	73,2	14,3	4,5	17,7	31,1	53,2	176,6
12	68,2	71,5	1,82	52,2	1,15	0,074	0,019	3,68	96,9	17,7	3,6	6,9	28,8	55,2	168,6
13	68,3	63,7	1,75	43,7	1,00	0,078	0,016	0,90	86,0	15,8	10,2	18,8	35,1	61,2	183,0
14	69,7	81,0	1,96	59,1	1,25	0,099	0,022	0,66	66,3	14,5	10,2	18,8	35,1	61,2	183,0
15	71,9	70,9	1,85	52,3	1,07	0,026	0,017	0,72	74,1	12,6	13,7	26,2	35,2	67,3	150,4
16	72,9	55,6	1,67	44,0	0,85	0,044	0,016	3,07	72,2	12,6	13,7	26,2	35,2	67,3	150,4
17	72,8	82,1	1,98	62,4	1,23	0,051	0,023	2,31	64,4	13,4	11,8	16,1	35,8	57,4	171,5
18	73,6	73,9	1,84	43,6	1,31	0,091	0,024	1,46	81,0	16,6	11,4	26,1	31,2	71,6	188,3
19	73,9	54,0	1,65	44,2	0,82	0,136	0,023	7,25	84,2	18,1	3,9	8,8	26,4	53,7	188,3
20	73,9	85,5	1,86	49,7	1,39	0,040	0,028	1,10	61,5	15,6	12,4	25,5	30,4	61,4	176,6
21	75,3	52,8	1,66	51,8	1,09	0,082	0,030	1,21	102,2	15,8	5,4	17,1	35,0	63,3	142,9
22	76,3	65,8	1,74	50,7	1,08	0,056	0,021	4,00	78,2	13,9	7,3	15,6	29,2	57,6	205,1
23	76,0	107,2	2,18	50,4	1,68	0,071	0,038	3,33	61,0	18,0	10,7	21,2	30,7	60,9	183,5
24	79,4	68,2	1,82	50,5	1,04	0,033	0,029	0,50	96,0	18,1	15,8	31,3	33,4	66,1	158,5
25	80,7	67,7	1,88	44,6	0,96	0,022	0,020	0,44	79,5	16,1	18,2	29,6	38,0	62,8	190,5
Mittel	68,0	74,7	1,87	52,5	1,16	0,083	0,029	2,37	76,4	15,9	5,6	18,5	28,8	60,8	176,1
Stabw	1,46	2,64	0,030	1,16	0,040	0,019	0,017	0,369	2,55	0,41	0,63	1,35	0,073	1,23	3,90

+ = Zigarettenraucher

* = Körpergewicht ohne Fett

Stabw = Standardabweichung

V_{max} = höchstmögliche Eliminationsgeschw.

V₁ = Volumen von Kompartiment 1

• = Blutwasser

V_{max} = höchstmögliche Eliminationsgeschw.V₁ = Volumen von Kompartiment 1V_d = gesamtes Verteilungsvolumen

L = Teilmenge an Rithanal, die aus einem Kompartiment in ein anderes übergeht

KoF = Körpergewicht ohne Fett
Stabw = Standardabweichung+ = Zigarettenraucher
* = Körpergewicht
° = Blutwasser

Tab. 28

Werte der älteren Versuchspersonen im Alter von 57 bis 81 Jahren (nach VESTAL et al. 1977)

Ein bedeutender Unterschied zwischen dem Körpergewicht der jüngeren Versuchspersonen und dem der älteren bestand nicht. Die jüngeren Männer waren jedoch im Durchschnitt größer ($r = - 0,301$; $p < 0,05$). In bezug auf die Fettleibigkeit unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant; der geschätzte Fettleibigkeitsindex betrug bei den jüngeren Personen $1,15 \pm 0,02$, und bei den älteren $1,16 \pm 0,04$ (Durchschnitt $\pm$ Standardabweichung). Nach dem Behnke-Verfahren war die jüngere Gruppe aber bedeutend magerer als die ältere ($23,4 \% \pm 1,38$ bzw. $28,4 \% \pm 1,95$; $p < 0,05$). Diese mit dem Alter zunehmende Fettleibigkeit wurde auch durch die negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Körpergewicht ohne Fett deutlich ($r = - 0,312$; $p < 0,05$).

Die höchste Äthanolkonzentration bei den jüngeren Versuchspersonen lag zwischen 113,9 und 202,9 mg Äthanol pro dl Blutwasser (0,91 bzw. 1,63 ‰), im Durchschnitt bei 155,4 mg/dl (1,25 ‰). Bei den älteren Probanden lag die maximale Äthanolkonzentration zwischen 142,9 und 211,2 mg/dl (1,15 bzw. 1,69 ‰), durchschnittlich bei 176,1 mg/dl (1,39 ‰).

Die Äthanoleliminationsgeschwindigkeiten $v_{\max}$ der jüngeren Gruppe betrug durchschnittlich 15,3 mg Äthanol pro dl Blutwasser pro Stunde (0,122 ‰ pro Std.) und unterschied sich somit kaum von $v_{\max}$ der älteren Gruppe mit 15,9 mg/dl $\cdot$ Std. (0,127 ‰/Std.).

Die niedrigsten beobachteten Werte für die Michaelis-Menten-Konstante k_m betrugen etwa das vierfache der in vitro- k_m -Werte der menschlichen ADH, die zwischen 1,2 und 1,4 mM liegen.

Die Blutalkohol-Konzentrationskurve zeigte nach Beendigung der Infusion eine 45- bis 60-minütige Phase, in der die Äthanolkonzentration sehr rasch abfiel, und

anschließend eine Eliminationsphase mit einer scheinbaren Kinetik nullter Ordnung, bei der der Alkoholspiegel wesentlich langsamer sank. Ein Beispiel zeigt Abb. 24.

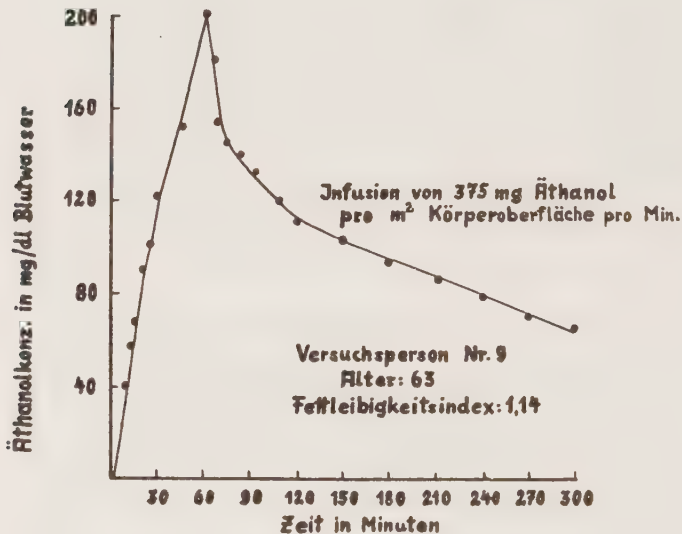


Abb. 24

Beobachtete (..) und durch ein Modell errechnete (Linie) Konzentrationswerte nach einer i.v. Äthanolinfusion bei einem 63-jährigen Probanden (nach VESTAL et al (1977)).

Der Übergang vom steilerverlaufenden Kurvenabschnitt zum flacherverlaufenden lag zwischen einer Äthanolkonzentration von etwa 140 und 100 mg Äthanol pro dl Blutwasser (1,12 bzw. 0,80 ‰).

Die durchschnittlichen Alkoholkonzentrationen im Blutwasser bei jüngeren und älteren Versuchspersonen sind in Abb. 25 dargestellt.

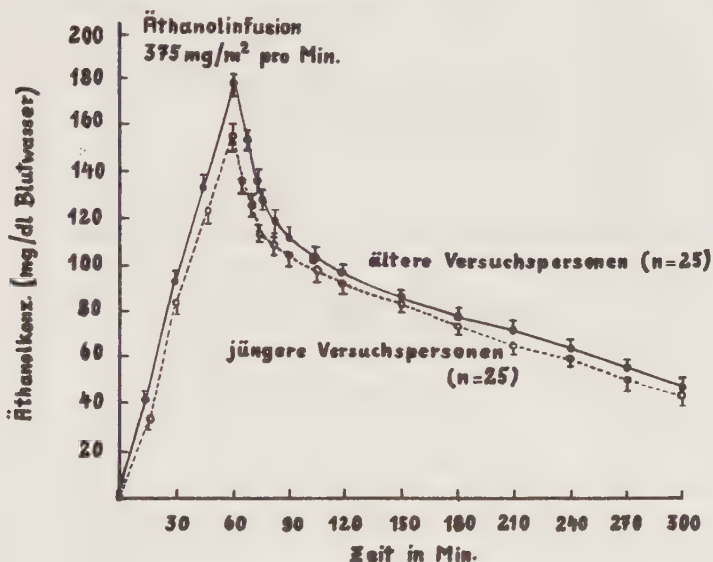


Abb. 25

Mittlere Alkoholkonzentration im Blutwasser ($\pm$ Standardabweichung) bei jüngeren (zwischen 21 und 56 Jahren) und älteren (57 bis 81 Jahren) Personen (nach VESTAL et al 1977).

Wegen des komplizierten Verlaufs der Äthanolkonzentrationskurve wurden die pharmakokinetischen Parameter durch Teilanalyse berechnet (Tab. 29, S. 132).

Parameter	Mittel	Standard- abweichung	Neigung der Regressionsgeraden gegen das Alter	Achsenabschnitt der Regressionsgeraden gegen das Alter	Korrelations- koeff.	statist. Signifikanz
$V_{\max}$						
mg/min	95,3	14,43	-0,137	102,6	-0,166	ns
mg/kg Körpergew.-Std.	74,9	10,51	+0,065	71,4	+0,109	ns
$L_{2,4}$ (min ⁻¹)	0,082	0,0643	<-0,0001	0,0828	-0,005	ns
$L_{1,2}$ (min ⁻¹)	0,031	0,0095	-0,0002	0,0406	-0,327	<0,05
$L_{2,4}/L_{1,2}$ (min ⁻¹)	2,5	1,47	+0,0083	2,10	+0,099	ns
$L_{1,2}$ (min ⁻¹)	2,8 · 10 ⁻⁴	2,19 · 10 ⁻⁴	-1,75 · 10 ⁻⁶	3,72 · 10 ⁻⁴	-0,140	ns
V_i						
l	107	4,08	-0,065	14,2	-0,279	0,05
l/kg KoF	0,191	0,0664	-0,002	0,199	-0,040	ns
V_d						
l	332	522	-0,118	39,5	-0,399	<0,01
l/kg KoF	0,595	0,0679	0,0007	0,556	-0,187	ns

KoF = Körpergewicht ohne Fett

ns = nicht signifikant

Tab. 29

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Äthanol-Pharmakokinetik-Parameter bezüglich des Alters (nach VESTAL et al 1977).

V_1 betrug durchschnittlich 10,7 l; dieses Volumen war sehr unterschiedlich, korrelierte jedoch mit dem Alter ($p = 0,05$). Das Gesamtverteilungsvolumen V_d lag im Mittel bei 33 l und korrelierte ebenso mit dem Alter ($p < 0,01$). Bezogen auf das Körpergewicht ohne Fett konnten weder die Volumina V_1 (19 %) noch die Volumina V_d (60 %) mit dem Alter korreliert werden. Die höchsten Blutalkoholkonzentrationen wurden mit dem Körpergewicht ohne Fett pro m^2 Körperoberfläche ($r = -0,6433$; $p < 0,01$) negativ korreliert.

Von den Geschwindigkeitskonstanten zwischen den Kompartimenten wurde nur $L_{1,2}$ signifikant mit dem Alter korreliert. Die Äthanoleliminationsgeschwindigkeiten v_{max} (mg/Min. bzw. mg/kg · Std.) hatten mit dem Alter keinen Zusammenhang. Ebenso korrelierte die Alkoholeliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut (mg/dl Blutwasser · Std.) nicht mit dem Alter ($r = 0,244$; nicht signifikant).

Die höchste Äthanolkonzentration im Blutwasser am Ende der Infusionsperiode wurde mit dem Alter korreliert ($r = 0,55$; $p < 0,001$); sie stieg im ganzen Altersbereich um 33 % mit dem Alter (Abb. 26, S. 134).

Obwohl bezüglich der Körperoberfläche die verabreichte Äthanoldosis bei allen Versuchspersonen gleich war, bekamen die älteren Teilnehmer eine höhere Dosis pro kg "Körpergewicht ohne Fett" ($r = 0,561$; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse waren der negativen Korrelation zwischen dem Körpergewicht ohne Fett pro m^2 Körperoberfläche und dem Alter zuzuschreiben (Abb. 27, S. 135).

Abb. 28, (S. 136) zeigt die negative Korrelation des Gesamtverteilungsvolumens V_d , das durchschnittlich ca. 33 l betrug mit dem Alter.

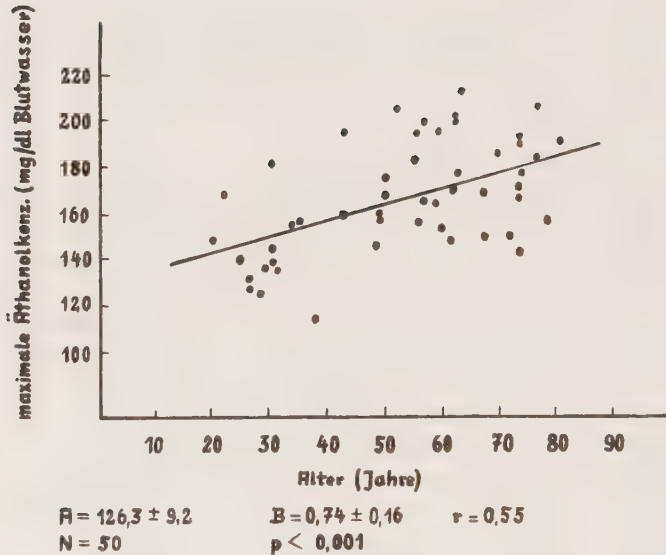
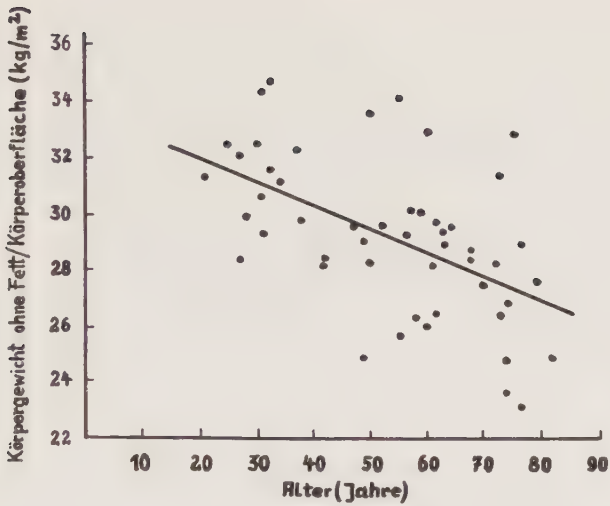


Abb. 26

Korrelation der maximalen Alkoholkonzentration im Blutwasser am Ende der Äthanolinfusion mit dem Alter (nach VESTAL et al 1977). A ist der Ächsenabschnitt, B die Steigung der Geraden.



$$A = 33,9 \pm 1,1$$

$$B = -0,09 \pm 0,02$$

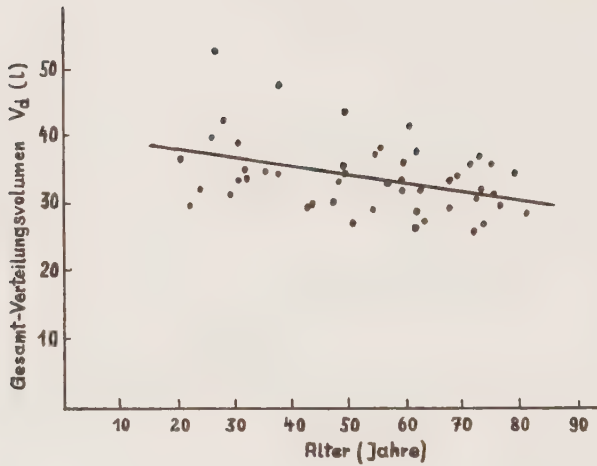
$$r = -0,533$$

$$N = 50$$

$$p < 0,001$$

Abb. 27

Korrelation des Körpergewichts ohne Fett pro m² Körperoberfläche mit dem Alter (nach VESTAL et al 1977). A ist der Achsenabschnitt, B die Steigung der Geraden.



$$A = 39,5 \pm 2,2$$

$$B = -0,12 \pm 0,04$$

$$r = -0,399$$

$$N = 50$$

$$p < 0,01$$

Abb. 28

Korrelation des Gesamt-Verteilungsvolumens mit dem Alter (nach VESTAL et al 1977).
A ist der Achsenabschnitt, B die Steigung der Geraden.

D) Diskussion

I) Durchführung von Versuchen mit intravenöser Äthanol-
infusion beim Menschen

Bei 12 Versuchen wurde zwischen 1961 und 1977 die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen untersucht. Davon dienten acht Experimente ausschließlich der Beobachtung des Alkoholabbaus unter verschiedenen Gesichtspunkten, vier Versuche wurden jedoch vor allem zu pharmakodynamischen Zwecken durchgeführt.

1. Auswahl der Versuchspersonen

Insgesamt wurde in den 12 Versuchen bei 317 Personen der Alkoholabbau nach intravenöser Infusion beobachtet, wobei 270 der weißen Rasse angehörten; 21 waren Eskimos und 26 Indianer. Von den 317 Personen waren 92 Frauen und 95 Männer; bei 130 wurden bezüglich des Geschlechts keine Angaben gemacht. Das Alter lag bei den Männern zwischen 18 und 81 Jahren, bei den Frauen zwischen 40 und 55 Jahren. Bei den männlichen Versuchspersonen betrug das Gewicht 38 bis 116 kg und bei den weiblichen 40 bis 89 kg.

150 Personen wurden auf eine Lebererkrankung hin untersucht, die unter Umständen den Alkoholabbau beeinflussen könnte. Dabei konnte man bei 5 Männern pathologische Befunde erheben: Ein Patient war an einer Leberverfettung und einer an einer Leberentzündung erkrankt, drei Patienten litten unter einer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Sämtliche Lebererkrankungen waren auf einen chronischen Alkoholabusus zurückzuführen.

38 Personen gaben in der Anamnese übermäßigen Alkoholgenuß (mehr als ca. 60 g Alkohol pro Tag) an.

2. Dosierung von Äthanolinfusionen

Bei jeweils zwei Versuchen wurde vor der Äthanolinfusion 200 mg Phenobarbital, vermutlich oral, gegeben. Anschließend wurde einmal nach einer Anfangsdosis von 1,5 g Alkohol 10,23 g innerhalb 60 Minuten infundiert, d.h. ca. 79 mg pro Minute (LARSEN et al 1961). Beim anderen Versuch gab man nach der intravenösen Injektion von 3,225 g Alkohol 8,75 g in 70 Minuten = 125 mg pro Minute (LUNDQUIST et al 1962). In beiden Fällen war nicht angegeben, mit welcher und mit wieviel Lösung der Alkohol verdünnt worden war.

EDWARDS et al (1967) verdünnte mit 500 ml 5 %iger Dextroselösung. Er infundierte 400 mg Äthanol (0,5 ml) pro kg Körpergewicht in 30 Minuten, d.h. ca. 13,3 mg pro kg pro Minute. Das ergibt bei einem durchschnittlichen Gewicht der Testpersonen von 61,13 kg etwa 24,3 g in 30 Minuten oder 0,81 g in 1 Minute. Der Alkohol wurde also auf etwa 5,8 % v/v verdünnt.

FUCHS et al (1967) mischte 50 ml 95 %iges Äthanol mit 450 ml 5 %iger Dextroselösung zu einer 9,5 %igen Alkohollösung. Einmal infundierte er 12,5 ml dieser Lösung pro kg Körpergewicht in der ersten Stunde und dann 1,25 ml pro kg je weitere Stunde. Bei anderen Versuchspersonen erhöhte er die Dosis auf 15 ml pro kg innerhalb der ersten zwei Stunden und anschließend 1,5 ml pro kg je weitere Stunde.

Bei einem weiteren Experiment wurden 300 bis 500 ml Äthanollösung verschiedener Konzentrationen innerhalb 1 1/2 bis 11 Minuten verabreicht (DUNDEE 1970). Der

Alkohol wurde als 5 bis 12 %ige Lösung infundiert. Die Dosis lag dabei zwischen 100 mg und 1,2 g Äthanol pro kg Körpergewicht (40 mg bis 275 mg pro kg pro Minute). Bei einer Infusion von 400 ml 12 %iger Alkohollösung innerhalb 7 Minuten z.B. wurden insgesamt 38,4 g Äthanol verabreicht.

Der gleiche Autor infundierte bei einem weiteren Versuch 800 mg Äthanol pro kg in 4 bis 6 Minuten (ca. 160 mg/kg · Minute) in einer 10 %igen Lösung.

Als 30 %ige v/v Lösung (isotonische Kochsalzlösung) verabreichte LEPOIRE et al (1970) 1 g Äthanol pro kg in 30 Minuten, d.h. ca. 33,3 mg pro kg pro Minute.

FENNA et al (1971) infundierte in einer 10 %igen v/v Lösung (isotonische Kochsalzlösung) 1 ml Äthanol (ca. 0,8 g) pro Minute bis zu einem Alkohol-Blutspiegel von 125 mg %. Anschließend wurde diese Konzentration 60 Minuten lang mit einer niedrigeren Dosierung erhalten. Insgesamt wurden durchschnittlich etwa 14,0 ml Äthanol (ca. 11,2 g) pro kg verabreicht.

Die Testpersonen von IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al (1972) bekamen 90 bis 210 Minuten lang eine 8 %ige v/v Alkohollösung (physiologische Kochsalzlösung) infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 6 ml pro Minute, das sind ca. 384 mg Äthanol pro Minute.

KORSTEN et al (1975) infundierte drei Stunden lang eine 15 %ige v/v Äthanollösung (5 %ige Dextroselösung), so daß eine maximale Blutalkohol-Konzentration zwischen 1,59 und 2,0 ‰ erreicht wurde. Die genaue Dosierung war nicht angegeben.

Beim Vorversuch verabreichte WILKINSON et al (1976) innerhalb zwei Stunden ca. 46 g Äthanol in einer 8 %igen v/v Lösung (isotonische Kochsalzlösung) und eine Woche

später wieder innerhalb zwei Stunden 23 g Äthanol als 4 %ige Alkohollösung (ca. 383 mg bzw. 191 mg Äthanol pro Minute oder bei einem Körpergewicht von 70 kg $5,47 \text{ mg/kg} \cdot \text{Minute}$ bzw. $2,73 \text{ mg/kg} \cdot \text{Minute}$). Beim Hauptversuch infundierte man innerhalb zwei Stunden 46 g Äthanol als 8 %ige v/v Lösung. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 6 ml pro Minute. Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 80,1 kg betrug die Dosis 0,58 g Äthanol pro kg ($= 4,8 \text{ mg/kg} \cdot \text{Minute}$).

VESTAL et al (1977) infundierte eine 15 %ige Alkohollösung (isotonische Kochsalzlösung), und zwar durchschnittlich 44 g Äthanol in einer Stunde. Dies entspricht etwa 733 mg pro Minute bzw. 570 mg pro kg Körpergewicht in einer Stunde.

3. Nebenwirkungen von Äthanolinfusionen

Vor allem DUNDEE et al und ISAAK et al (1969, 1970, 1971) beschäftigten sich mit möglichen Komplikationen bei einer Alkoholinfusion, wobei hauptsächlich auf Gefahren bei zu hoher Dosierung bzw. Konzentration oder zu rascher Infusion hingewiesen wird. Erhöht man die Äthanolkonzentration in der Infusionslösung über 8 % w/v ($= 10 \text{ % v/v}$), steigt das Risiko einer Thrombose oder Phlebitis erheblich an. Ebenso sollte man wegen eines drohenden Deliriums 44 g (55 ml) Alkohol (appliziert innerhalb 5 Minuten) auf keinen Fall überschreiten. Dundee empfiehlt außerdem, anstatt einer physiologischen Kochsalzlösung eine Natriumlaktatlösung zur Alkoholverdünnung zu nehmen: Die Verwendung von Natriumlaktat verringert die Gefahr einer Hämolyse.

BLEICHER et al (1970) widerspricht diesen Tatsachen. Routinemäßig infundiert er eine 14,25 %ige v/v Äthanol-lösung über sechs bis acht Stunden, und zwar mit einer Infusionsgeschwindigkeit von etwa 2 ml pro Minute. Bei ihm sei weder eine Thrombose noch eine Phlebitis vorgekommen. Etwaige delirante Zustände seien leicht mit Diazepam i.v. zu beherrschen. Bleicher gibt jedoch nicht die Größe seines Patientengutes an, wegen Dundee seine Erfahrungen bei über 500 Personen sammeln konnte.

CHUNG (1976) warnt bei der Infusion einer 9,5 %igen Alkohollösung (einmalige Injektion von 15 ml = 12 g + 1,5 ml = 1,2 g Äthanol/kg · Std.) vor dem plötzlichen Blutalkohol-Anstieg. Dies könne zu Unbehagen und Unruhe, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (cave Aspiration), manchmal auch zu Atemdepression führen, was auch JOHNSTONE et al (1973) erkannt hat: Nach einer einstündigen Infusion von 1,05 ml = 0,84 g/kg Äthanol kam es zur Senkung der Vitalkapazität und des expiratorischen Reservevolumens, zum unregelmäßigen und flachen Atmen, ja sogar zur Apnoe. Außerdem wird Vasodilatation und eine verstärkte Diurese beobachtet (TURNIPSEED et al 1976).

Ebenso CHAPMAN et al (1951) und FUCHS et al (1967) berichteten über Übelkeit und Erbrechen nach einer Alkoholinfusion.

Alkoholinfusionen vor oder während der Geburt und bei Neugeborenen bzw. Säuglingen sind besonders gefährlich, da die ADH-Aktivität und das Körpergewicht entschieden geringer sind als beim Erwachsenen. Außerdem scheint Äthanol eine direkte toxische Wirkung auf den Embryo zu haben, was zu dem bereits in der Einleitung erwähnten embryopathischen Alkoholismus-Syndrom führen kann.

KIM et al (1976) infundierte einer Schwangeren kurz vor der Geburt des Kindes 700 ml einer 5 %igen Alkohollösung (40 g Äthanol) in einer Stunde. Er stellte sowohl für das Kind (cerebrale Nebenwirkungen) als auch für die Mutter (verstärkte Magensäure-Produktion) ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Schwangeren ohne Äthanolinfusion fest. Auch BABSON (1974) und PEDEN et al (1973) warnen vor Blutalkoholspiegel über 1 ‰ bei Neugeborenen oder Säuglingen. Es treten vermehrt Ödeme und Atemdepression auf; die Kinder sind stark lethargisch.

DUNDEE et al (1970) und ISAAC et al (1971) untersuchten die Nebenwirkungen von Äthanol in Verbindung mit verschiedenen Medikamenten, die man vor einer Alkoholinfusion (8 %ige Lösung) von 20 bis 25 g Äthanol in 2 bis 3 Minuten (Maximaldosis 44 g) bzw. 3 bis 6 Minuten gab. Bei der Prämedikation von 50 bis 100 mg Pethidin (oral) und 20 mg Papaverin (Opiate) treten vor allem Erbrechen und Atemdepression auf. Appliziert man oral 200 mg Pentobarbitursäure (Nembutal), 100 mg Chlordiazepoxid, ein Benzodiazepin (Librium) oder 50 mg Promethazin (Phenergan), kommt es vor allem zu Schnupfen, Husten und Schluckauf. Bei 10 mg Diazepam tritt außerdem noch Laryngospasmus auf. Kopfschmerzen beobachtet man vor allem nach Atropin (0,6 mg), Benzodiazepin und Promethazin. Opiate verringern das Auftreten von deliranten Zuständen und anderen Nebenwirkungen. In vielen Fällen kommt es nach der Alkoholinfusion zu einer retrograden Amnesie. Sämtliche vorher genannten Medikamente außer Chlordiazepoxid, dem ein Alkoholantagonismus zugesprochen wird, steigern die Wirkung des Alkohols. Insgesamt läßt sich sagen, daß das Auftreten und die Schwere von Komplikationen mit der Erhöhung der Äthanololdosis steigt.

BECKER et al (1974) und KIM et al (1976) beobachteten nach Alkoholinfusion eine vermehrte Magenazidität. Die periphere Serumgastrin-Konzentration ist erhöht.

Ebenso erhöht ist die Pankreassekretion und der Amylasegehalt des Pankreassaftes (LOWENFELS et al 1968).

Bei Patienten mit zeitweiligen Thrombozytopenien kann es zur vorübergehenden Thrombozytopenie kommen (POST et al 1968). Wahrscheinlich ist dafür eine Änderung im Plättchenmetabolismus verantwortlich, die zur Aggregation und Sequestration führt.

KLEIN et al (1975) und MENDOZA et al (1971) beobachteten nach einer Alkoholinfusion (380 ml einer 7,5 %igen Äthanollösung in 30 Minuten bzw. 200 mg Äthanol pro kg Körpergewicht als 5 %ige Infusionslösung) Veränderungen am Herzmuskel. Durch die strukturellen Alterationen kommt es zur Verschlechterung der Herzfunktion.

Zum Abschluß sei darauf hingewiesen, daß eine Alkohollösung genau intravenös infundiert werden muß. Fließt die Äthanollösung in das subkutane Gewebe, kann eine Nervenparalyse (z.B. Infusion in die Fossa cubitalis → Paralyse des N. ulnaris) auftreten (MOORE et al 1945).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Äthanollösung zur intravenösen Infusion möglichst keine höhere Alkoholkonzentration als 10 % v/v besitzen soll. Läßt sich dies nicht vermeiden, muß mit einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit begonnen werden, die dann innerhalb der ersten 5 Minuten gesteigert werden kann. Bei einer schnellen Infusion (5 - 10 Minuten) soll die Dosis 44 g Äthanol nicht überschreiten. Unter Umständen ist eine Natriumlaktatlösung einer physiologischen

Kochsalzlösung zur Alkoholverdünnung vorzuziehen. Sicherheitshalber sollte in regelmäßigen Abständen der Blutdruck gemessen und evtl. die Herzfunktion mit einem EKG überprüft werden.

4. Bestimmung der Äthanolkonzentration

Zur Feststellung der Alkoholkonzentration wurde in fünf Versuchen Blut aus einer Ellbeuge-Vene entnommen, zweimal ca. alle 15 Minuten zwei bis vier Stunden lang über einen Katheter in heparinisierte Spritzen (LARSEN et al 1961; VESTAL et al 1977). Ansonsten verwendete man Kanülen, durch die man das Venenblut alle 15 bis 30 Minuten über zweieinhalb bis 10 Stunden gewann (DUNDEE 1970, EDWARDS et al 1967, KORSTEN et al 1975). Bei drei Experimenten nahm man Blut alle fünf bis 60 Minuten bis zu acht Stunden lang aus anderen Venen (DUNDEE 1970, IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972), einmal aus der rechten Lebervene (LUNDQUIST et al 1962). Zusätzlich zum Venenblut wurde in drei Fällen noch Blut aus einer Arterie gewonnen (DUNDEE 1970), und zwar zweimal durch einen Katheter aus der A. femoralis (LARSEN et al 1961, LUNDQUIST et al 1962). In zwei Versuchen entnahm man alle 15 bis 120 Minuten über fünf bis 12 Stunden Kapillarblut (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972, WILKINSON et al 1976). Außerdem bestimmte man die Alkoholkonzentration noch im Urin, den man entweder durch einen Blasenkatheter oder als Sammelurin gewann, und in der Atemluft (DUNDEE 1970, FENNA et al 1971, KORSTEN et al 1975).

In den meisten Fällen wurde zur Ermittlung der Äthanolkonzentration die Gas-Chromatographie angewandt. Eine gebräuchliche Methode ist zur Zeit die Gas-Flüssig-

keits-Chromatographie mit einem Flammenionisations-Detektor, in Verbindung mit einem Digitalrechner. Einmal bestimmte man die Alkoholkonzentration nach Widmark (LEPOIRE et al 1970). Außerdem wurden modifizierte ADH-Reaktionen (LARSEN et al 1961, LUNDQUIST et al 1962) und die Dampfdestillation (EDWARDS et al 1967) benützt. Die Atemluft wurde mit einem "Äthano-graphen" (DUNDEE 1970), einem "Atemluftanalysator" (FENNA et al 1971, FUCHS et al 1967) oder einem "Gasometer" nach Collins (KORSTEN et al 1975) untersucht. Konnten die Blut- bzw. Urinproben nicht sofort nach der Entnahme analysiert werden, wurden sie bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ oder $- 20^{\circ} \text{C}$ (VESTAL et al 1977) aufbewahrt, jedoch auf keinen Fall länger als 72 Stunden. Teilweise wurden die Proben noch mit Natriumfluorid und Calciumoxalat, Bariumhydroxyd und Zinksulfat oder Perchlorsäure versetzt (DUNDEE et al 1970, KORSTEN et al 1975, VESTAL et al 1977).

Zu empfehlen ist also die Venenblutentnahme durch einen Katheter aus einer Ellenbeuge-Vene in heparinisierte Spritzen. Da bei schnellen Infusionen (ca. 5 Minuten) ein erheblicher Alkoholkonzentrationsunterschied zwischen Vene und Arterie besteht (DUNDEE et al 1969), sollte zusätzlich durch einen Katheter arterielles Blut gewonnen werden.

5. Entwicklung eines Modells zur Beurteilung der Äthanolverteilung im menschlichen Körper

Will man die Alkoholverteilung im Körper beurteilen, ist die Entwicklung eines Modells notwendig. Eine Möglichkeit ist die Aufstellung eines offenen Einkompartiment-Systems, das ein einziges bestimmtes Verteilungs-

volumen darstellt, eine bestimmte Alkoholkonzentration, eine Zufuhrkinetik nullter Ordnung und eine Michaelis-Menten-Eliminationskinetik besitzt (WILKINSON et al 1976). Ein Zweikompartiment-System ist dagegen aus einem Anfangsverteilungsvolumen, das das Blut und die mit dem Blut im raschen Fließgleichgewicht stehenden interstitiellen Flüssigkeitsräume darstellt, und einem zweiten größeren Verteilungsvolumen zusammengesetzt, das aus den mit dem Blut im langsamen Fließgleichgewicht stehenden interstitiellen Räumen und den intrazellulären Flüssigkeitsräumen besteht (VESTAL et al 1977).

Bei der Modellentwicklung für das Alkoholverteilungsvolumen dürfte das Zweikompartiment-System dem Einkompartiment-System vorzuziehen sein, da ersteres der Wirklichkeit viel näher kommt und somit einige Berichtigungsverfahren wegfallen.

II) Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen

1. Verteilung (Distribution)

Wird der Alkohol intravenös infundiert, gibt es keine Absorptionsphase, in der Äthanol mittels Diffusion durch biologische Membranen, z.B. aus dem Darm resorbiert zu werden braucht, was sich in einer graphischen Darstellung durch einen raschen Anstieg der Alkoholkonzentrationskurve im venösen Blut zeigt. Der Alkohol beginnt sich vielmehr sofort im Gesamtkörperwasser (etwa $\frac{2}{3}$ des Körpergewichts) zu verteilen, indem er mit dem Blut in die verschiedenen Organe transportiert wird und durch Kapillarwände bzw. Zellmembranen dif-

fundiert. Abstrahiert man diesen Vorgang, so kann man von der Verteilung des Alkohols in ein Multi-kompartiment-System sprechen.

Der Äthanol-Konzentrationsunterschied zwischen venösem und arteriellem Blut ist je nach Infusionsgeschwindigkeit verschieden. Bei schnellen Infusionen (ca. 2 Minuten) gleichen sich die Konzentrationen in Vene und Arterie bedeutend langsamer an als bei weniger raschen Infusionen (über 7 Minuten).

Die weitere Äthanolverteilung erfolgt dann je nach Durchblutung und Wassergehalt der Organe: In Gehirn und Niere nähert sich die Alkoholkonzentration schon nach 5 bis 10 Minuten ihrem Maximum, wogegen es beim Skelettmuskel eine Stunde und länger dauert (KALANT 1971), d.h. die Verteilungsgeschwindigkeit hängt von der jeweiligen Durchblutung ab. Die Leber erreicht ihre größte Alkoholkonzentration nach ca. 5 Minuten. Die Höhe der Alkoholkonzentration wird in der Leber jedoch zwei Drittel der Blutalkoholkonzentration kaum überschreiten können, da die Leber weit weniger Wasser enthält als das Blut (KALANT 1971). Cerebrospinal-Flüssigkeit und Harn besitzen sehr hohe Äthanolkonzentrationen, die sogar die des Blutes übersteigen (Abb. 10, S. 71). Ebenso in den Testes können ziemlich hohe Konzentrationen gemessen werden.

Einen Einfluß auf die Alkoholverteilung scheint auch die Äthanoldosierung zu haben. Es ist auffallend, daß es, wenn man die Dosis bei einer Versuchsperson steigert, einen überproportional höheren maximalen Blutalkoholspiegel ergibt als mit der niedrigeren Dosis. Bei einer Steigerung der Dosis auf das 1,9-fache erreichte man eine fast dreimal so hohe Äthanolkonzentration (Abb. 21, S. 108). Dabei ist die Fläche unter

der Alkoholkonzentration-Zeit-Kurve 3,5 mal so groß wie die Fläche bei der niedrigeren Dosis (Abb. 21). Dieser überproportionale Anstieg könnte mit der vermehrten Sättigung des Körpergewebes mit Alkohol bei einer höheren Äthanoldosis in Verbindung gebracht werden. Das heißt, daß bei einer höheren Alkoholsättigung der Zellen der angebotene Alkohol wahrscheinlich langsamer ins Gewebe eindringt als bei einer niedrigeren Sättigung.

Alkohol ist auch Placenta-gängig: Bei einer 90 bis 120 Minuten bis zur Geburt dauernden Äthanolinfusion bei schwangeren Frauen glich sich die fetale Blutalkoholkonzentration nach ca. 60 Minuten der Konzentration im mütterlichen Blut an (Abb. 17, S. 92). Diese Verzögerung könnte vielleicht auf verschiedene hämodynamische Mechanismen bei der Blutzirkulation um und in der Placenta zurückzuführen sein, wie sie SHAPIRO et al (1967) beschreibt. Wahrscheinlich ist auch noch von Bedeutung, daß das mütterliche Gewebe zuerst mit Alkohol gesättigt wird. Bei der Geburt waren dann die Alkoholblutspiegel der Nabelschnur nicht signifikant von dem mütterlichen Blutspiegel verschieden.

Die Äthanolverteilung verläuft bei jedem Menschen auf etwas andere Weise. Zum Beispiel beim 11. Versuch (WILKINSON et al 1975) gab es trotz der dem jeweiligen Gewicht entsprechenden gleichen Alkoholmenge verschiedene Verteilungskonzentrationen. Berechnete man die zu erwarteten Konzentrationen nach dem Modell eines Ein-Kompartiment-Systems, so waren diese Werte bei sechs Personen höher als die beobachteten Konzentrationen (Tab. 25, S. 119). Daraus kann man schließen, daß die Verteilung im Multikompartiment-System bei

diesen sechs Personen weniger ausgeprägt ist als bei der Person im Vorversuch (Abb. 21 und 22, S. 108 bis S. 114). Vielleicht spielt hier die unterschiedliche Fettleibigkeit der einzelnen Versuchspersonen und damit ein unterschiedliches Körperwasservolumen bei entsprechendem Gewicht eine Rolle.

Bei Alkoholikern scheint die Äthanolverteilung etwas anders abzulaufen als bei Nichtalkoholikern. Es fällt auf, daß Alkoholiker (Alkoholverbrauch mehr als 150 g Äthanol pro Tag über mehrere Jahre) nicht nur den maximalen Äthanolspiegel im Blut etwas früher erreichten als vergleichbare Nichtalkoholiker (ähnliches Gewicht, Alter, gleiches Geschlecht), sondern daß ihre maximale Blutalkoholkonzentration auch geringfügig höher war (Abb. 14 und 18, S. 77 und S. 100). Allerdings konnte in beiden Fällen keine Signifikanz festgestellt werden (Tab. 21, S. 102). Ob diese Ergebnisse zufällig sind, müßte durch weitere Untersuchungen überprüft werden.

Einen indirekten Einfluß auf die Alkoholverteilung im menschlichen Körper hat das Alter. Bei der Infusion der gleichen Menge Äthanol pro kg Körpergewicht bzw. m^2 Körperoberfläche bei zwei verschiedenen Altersgruppen, war ein etwas schnellerer Konzentrationsanstieg beim älteren Menschen zu verzeichnen (Abb. 25, S. 131). Außerdem beobachtete man ein deutlich höheres Konzentrationsmaximum bei der älteren Gruppe. Der Grund für diese Tatsache ist der niedrigere Körperwassergehalt von älteren Personen; dieselbe Menge Alkohol muß sich also auf ein kleineres Körperwasservolumen verteilen.

Es wird im allgemeinen unterstellt, daß in der Alkohol-Konzentrationskurve der steile Abfall nach Beendigung der Infusion die Verteilungsphase darstellt

(Abb. 10, 21, 22 und 25). Die Neigung dieses Kurvenabschnittes ist steiler als die der darauffolgenden reinen Eliminationsphase. Eine Erklärung dafür könnte sein, daß nicht nur die Äthanolkonzentration im Blut durch die Verteilung ins Gewebe erniedrigt wird, sondern auch der Alkohol durch Enzyme bereits abgebaut und ausgeschieden wird. Ob ein weiterer Faktor, nämlich die verstärkte Aktivität des MEOS bei dieser Äthanolkonzentration, noch mitspielt, soll erst in einem späteren Kapitel diskutiert werden. Eine klare Trennung zwischen Verteilung und Elimination ist jedoch hier anscheinend nicht möglich.

2. Elimination

Noch während und vor allem nach der Verteilungsphase erfolgt der Abbau und die Ausscheidung des Alkohols aus dem Körper. Nach Widmark ist dieser Vorgang in einer Blutalkohol-Konzentrationskurve durch den linearen Abfall der Äthanolkonzentration gekennzeichnet. Die Elimination des Alkohols findet in mehreren Organen statt und wird von den schon beschriebenen Enzymen bewerkstelligt; hier sollen vor allem die beiden wichtigsten Enzyme, nämlich die ADH und das MEOS, berücksichtigt werden.

a) Allgemeines

In den Abb. 10 und 21 bis 25 ist kurz nach Ende der Alkoholinfusion ein annähernd linearer Kurvenabschnitt zu erkennen. Dieser geradlinige Bereich dauert je nach Höhe des maximalen Blutalkoholspiegels verschieden

lang und reicht bis zu einer Äthanolkonzentration von ca. 0,19 ‰. In dieser Phase müßte also das Alkohol-Enzymsystem gesättigt sein, so daß trotz vermehrten Äthanolangebots die Eliminationsgeschwindigkeit nicht größer werden kann (Michaelis-Menten-Kinetik). Dabei werden durchschnittliche maximale Eliminationsgeschwindigkeiten von etwa 74 (Tab. 27, S. 127) bis zu ca. 140 mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde (Tab. 14, S. 84) beobachtet. Andere Autoren geben die $v_{\max}$ in mg Äthanol pro ml Blut pro Stunde bzw. ‰ pro Stunde an, wobei die Werte von ca. 0,17 bis 0,23 ‰ pro Stunde (Tab. 7, 13, 21 und 24, S. 58/59, S. 83, S. 102 und S. 118) reichen. Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen ist also schlecht möglich. WILKINSON et al (1976) errechnete eine durchschnittliche Michaeliskonstante k_m von ca. 1,7 mM (Tab. 24). Die Untersuchungen von KORSTEN et al (1975) ergaben einen mittleren k_m -Wert von 2,3 mM, was einer Äthanolkonzentration im Blut von etwa 0,09 ‰ entspricht.

Unterhalb einer Alkoholkonzentration von etwa 0,2 ‰ verläuft die Konzentrationskurve exponentiell. Eine Sättigung des Enzymsystems ist mit dieser Konzentration nicht mehr möglich. Die Eliminationsgeschwindigkeit hängt hier also von der Alkoholkonzentration ab (Kinetik 1. Ordnung).

b) Äthanolstoffwechsel in der Leber

Stellte man durch eine Äthanol-Dauerinfusion ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung bzw. Abbau des Alkohols her, so wurden etwa 78,3 % der infundierten Menge durch eine gesunde Leber eliminiert (Tab. 2, S. 37). Das bedeutet, daß die Leber bei einer

durchschnittlichen Zufuhr rate von 59,1 mg Alkohol pro Minute 46,3 mg Äthanol in der Minute verarbeitet; SEIFERT (1955) ist in der Leber eine Oxidation von etwa 140 mg Alkohol pro Minute möglich.

Nach Angaben von LARSEN et al (1961) wird die durch eine gesunde Leber fließende Äthanolmenge zu ca. 96 % von der Leber metabolisiert. Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß fast alles Blut samt Alkohol, das die Leber passiert, mit funktionstüchtigen Leberzellen in Kontakt kommt, und daß somit auch keine funktionellen intrahepatischen Shunts existieren.

In der Abb. 6 (S. 42) ist ein Zusammenhang zwischen der Elimination in der Leber und der Äthanolkonzentration im peripheren Blut (A. femoralis) erkennbar. Man muß jedoch bemerken, daß diese annähernde Proportionalität zwischen Elimination und Konzentration nur bei den hier verwendeten niedrigen Konzentrationen festgestellt werden kann; die Vermutung liegt also nahe, daß die Äthanolabbauenden Enzyme in der Leber noch nicht oder gerade erst gesättigt sind. Außerdem können bei dem geringen Umfang der Untersuchung (6 bis 11 Versuchspersonen) keine endgültigen Schlüsse gezogen werden.

Während des Alkoholmetabolismus konnte ein Anstieg des Blutacetat beobachtet werden (Abb. 6). Im Blut der Lebervenen wurde eine Acetatmenge gefunden, die zwischen 50 und 100 % des metabolisierten Alkohols entsprach, d.h., daß in der Leber der größte Teil des Äthanols über Acetaldehyd zu freiem Acetat oxidiert wurde. Eine weit geringere Menge an Alkohol tauchte nicht als Acetat im Lebervenenblut auf (Tab. 3, S. 44). Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß dieser kleine Teil in der Leber zu CO_2 und Wasser oxidiert wurde. BARTLETT

et al (1949) und FORSANDER (1974) betonen jedoch, daß wirklich nur ganz wenig Acetat in der Leber weiter abgebaut wird. LUNDQUIST et al (1962) zieht eine mögliche Oxidation dieser posthepatisch fehlenden Acetatmenge durch Organe im Pfortadergebiet in Erwägung. Nach Äthanolinfusionen stellte man einen steilen Anstieg der Triglyceride im Serum fest (Abb. 16, S.80). Ein kleiner Teil des Acetats könnte also auch über das Acetyl-CoA und Acyl-CoA für die de novo-Synthese von Triglyceriden verwendet werden.

c) Extrahepatischer Äthanolmetabolismus

Der Gesamtstoffwechsel von Alkohol war höher als der Äthanolmetabolismus durch die Leber (Tab. 1 und 2, S.36 und S.37). Damit muß eine Alkoholabbaumöglichkeit des Körpers auch außerhalb der Leber vermutet werden. Dieser extrahepatische Äthanolmetabolismus soll nach den Versuchsergebnissen von LARSEN et al (1961) 21,7 % bei normaler Leberfunktion betragen; allerdings müssen die Enzyme der Leber fast oder komplett gesättigt sein (Tab. 2).

Der Alkoholabbau außerhalb der Leber dürfte auch bei niedrigen Äthanolkonzentrationen im peripheren Blut konstant sein, d.h. eine Sättigungskinetik zeigen (Abb. 5, S.39): Die Streuung der Werte in der Graphik ist beträchtlich; ein Zusammenhang zwischen Abbaugeschwindigkeit und Alkoholkonzentration ist nicht erkennbar. Die extrahepatische Elimination scheint also selbst bei geringen Blutalkoholkonzentrationen unabhängig von der Konzentration zu sein. Bei den Versuchspersonen mit normaler Leberfunktion war eine durchschnittliche Alkoholabbaurate von

12,3 mg pro Minute zu ermitteln (Tab. 2); berücksichtigte man noch die Ergebnisse von dem Patienten mit Leberzirrhose, resultierte ein Mittelwert von 12,8 mg pro Minute. In anderen Arbeiten (LARSEN 1959) wird eine extrahepatische Eliminationsgeschwindigkeit von 20,5 mg pro Minute angegeben. Ein korrekter Wert ist wegen den verschiedenen Bestimmungsmethoden bzw. wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle schlecht zu verifizieren.

Das Acetat wurde außerhalb der Leber rasch metabolisiert. In Tab. 6 (S. 48) wurde der für diesen Prozeß benötigte berechnete O_2 -Verbrauch mit dem gemessenen O_2 -Verbrauch in den Eingeweiden verglichen. Durchschnittlich wurden 74 % des O_2 -Verbrauchs für die Oxidation von Äthanol und Acetat verwendet, wobei 25 % auf die Oxidation von Acetat zu CO_2 und H_2O außerhalb der Leber fielen. Diese Werte legen die Vermutung nah, daß Acetat fast ausschließlich außerhalb der Leber weiter abgebaut wird; ansonsten wäre der O_2 -Verbrauch in der Leber bedeutend höher (LUNDQUIST et al 1962).

d) Äthanolausscheidung durch den Harn

Nach einer Äthanolinfusion wurde ein nicht unbeträchtlicher Teil des Alkohols unverändert über die Nieren ausgeschieden. Dabei zeigte sich, daß trotz einer standardisierten Alkoholdosis bei jeder Versuchsperson das Verhältnis Äthanol-Urinspiegel zu Äthanolspiegel im Venenblut individuell verschieden war (Abb. 11, S. 72). Ebenso war der Zeitpunkt, an dem die Konzentration im Urin die Blutalkohol-Konzentration erreichte, bei den untersuchten Patienten nicht gleich. Die Unterschiede im Verhältnis der Urin- zu Venenblut-Konzentration

könnten damit erklärt werden, daß zwischen der Urinprobe und der Blutprobe-Entnahme vielleicht ein verschieden langes Zeitintervall vergangen ist (DUNDEE et al 1970). Auch sollte die Möglichkeit eines individuell unterschiedlichen Konzentrationsvermögens der Niere in Betracht gezogen werden. Das durchschnittliche Verhältnis der Urin- zu Blutalkoholkonzentration betrug nach der Infusion von 160 mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Minute (insgesamt 0,8 g pro kg) etwa 1,35; die durchschnittliche maximale Alkoholkonzentration im Harn lag bei ca. 150 mg/100 ml (Abb. 10, S. 71).

Es zeigte sich, daß nach Erreichen einer maximalen Konzentration die Äthanolkonzentration im Urin linear geringer wurde (Abb. 10), und zwar so, daß die "Urin-kurve" fast parallel der "Venenblutkurve" verlief. Ein weiterer Befund war die annähernde Stetigkeit des Verhältnisses Alkoholkonzentration im Urin zu Alkoholkonzentration im Venenblut über eine ziemlich lange Zeitspanne (Abb. 12, S. 73). Somit liegt die Wahrscheinlichkeit einer von der Blutalkohol-Eliminationsgeschwindigkeit abhängigen konstanten Äthanolausscheidung über die Niere nahe.

Im Durchschnitt wurden nach einer Alkoholinfusion von 0,8 g Äthanol pro kg Körpergewicht innerhalb 4 bis 6 Minuten etwa 30 mg Alkohol pro 100 ml Harn pro Stunde ausgeschieden (Abb. 10). Genaue Mengen sind aus den Arbeiten nicht zu eruieren. Bei einer physiologischen Urinausscheidung von etwa 1600 ml pro Tag errechnet sich eine Äthanolelimination durch die Niere von ca. 20 mg Alkohol pro Stunde; das sind etwa 1,2 % von einer nach Abb. 10 geschätzten Gesamtelimination von ca. 1,68 g pro Stunde (angenommenes Blutvolumen 5,6 l).

Dieser Wert dürfte jedoch nur bedingt richtig sein, da die diuretische Wirkung von Äthanol bei der Berechnung nicht berücksichtigt ist, und somit in Wirklichkeit ein etwas höherer Wert der Alkoholausscheidung durch den Harn resultieren müßte. SEIFERT (1955) zitiert Autoren, die Werte zwischen 1,2 und 1,9 % der Gesamtelimination angeben. Wie diese Ergebnisse festgestellt worden sind, ob sie nach oraler oder intravenöser Applikation oder nur theoretisch berechnet worden sind, ist aus der Arbeit nicht zu ersehen.

e) Äthanolabbau durch die ADH

Für die ADH beträgt die k_m etwa 1,3 mM (VESTAL et al 1976, v. WARTBURG et al 1964). Eine Sättigung der menschlichen Leber-ADH in vitro wird bei einer Blutalkohol-Konzentration von ca. 0,9 ‰ beobachtet (v. WARTBURG et al 1964, 1971), jedoch dürfte der in-vivo-Wert sich nicht wesentlich davon unterscheiden. Das heißt also, daß unter dieser Konzentration das ADH-System nicht vollständig gesättigt ist, und somit eine von der jeweiligen Alkoholkonzentration abhängige Eliminationskinetik resultieren müßte. Dementsprechende Versuche beweisen aber das Gegenteil, daß nämlich die Blutalkoholkurve in einem weiten Bereich bis zu etwa 0,19 ‰ (Abb. 21 und 22, S.108 bis S.114) geradlinig abfällt. v. WARTBURG et al (1971) vertritt die Ansicht, daß dieses lineare Kurvenverhalten aus der Kompensation durch eine verlangsamte Alkoholresorption aus dem Gastrointestinal-Trakt resultiert. Versuche, bei denen der Alkohol intravenös appliziert wurde, beweisen jedoch, daß diese Eliminationskinetik nullter Ordnung andere Gründe hat (Abb. 10, 18, 21, 22, 24 und 25).

Als erstes muß festgestellt werden, daß die Veränderung der Blutalkohol-Konzentration, also die Blutalkohol-Kurve, noch lange keine Aussagen über den Abbau durch das Enzym-System erlaubt, sondern lediglich das Verschwinden von Äthanol aus dem Blut darstellt. Wohin und wie der Alkohol aus dem Blut eliminiert wird, wird damit nicht geklärt. Der zweite Grund ist die Existenz von anderen Äthanolabbau-Enzymen, wie die Catalase und das MEOS. Diese Enzym-Systeme könnten ihre Wirkungsweise so entfalten, daß es in dem betreffenden Kurvenabschnitt schließlich für die Gesamtelimination eine Gerade ergibt. Eine weitere Ursache dürfte die Form der Enzym-Sättigungskurve sein: Sie ist eine e-Funktion. Die Michaelis-Menten-Konstante k_m für die ADH beträgt etwa 1,3 mM, was einer Äthanolkonzentration im Blut von ca. 0,06 ‰ entspricht. Bis zu dieser Konzentration steigt die Reaktionsgeschwindigkeitskurve steil an, wird bei höheren Konzentrationen immer flacher und nähert sich einer Asymptote bei etwa 0,9 ‰. Das heißt also, daß bei höheren Konzentrationen die Reaktionsgeschwindigkeit der ADH viel langsamer ansteigt als das Mehrangebot an Äthanol. Bei einer beschränkten Enzymmenge könnte dies dann ab bestimmten Alkoholkonzentrationen - vermutlich etwa 0,19 ‰ - bedeuten, daß für die Abbau-Reaktion kaum mehr ADH-Moleküle zur Verfügung stehen, und das System schon bei diesen Konzentrationen beinahe gesättigt ist. Auf diese Weise könnte der lineare Abschnitt der Äthanol-Eliminationskurve über einer Blutalkoholkonzentration von ca. 0,19 ‰ entstehen. Vermutlich spielen sowohl letztere Überlegungen als auch die Existenz weiterer Enzymsysteme eine Rolle.

f) Einfluß des ADH-Typs auf die Äthanolelimination

In Europa besitzen etwa 10 % der Bevölkerung anstatt der bei den meisten hier lebenden Personen vorkommenden sog. typischen Leber-Alkoholdehydrogenase eine sog. atypische ADH, die nicht nur ein anderes Wanderungsverhalten bei der Chromatographie bzw. Elektrophorese zeigt (Kap. B III/1a), sondern anscheinend auch bezüglich des Äthanolabbaus eine veränderte Wirkung hat. In Japan dagegen findet man bei ca. 80 % der Bevölkerung diese für Europäer atypische ADH. Ob jemand eine atypische oder typische LADH besitzt, kann durch eine Leberbiopsie mit z.B. anschließender Elektrophorese überprüft werden.

Bei der in vitro-Untersuchung der Enzymaktivität (EDWARDS et al 1967) stellte sich heraus, daß die atypische LADH bei einem pH von 8,8 ohne Verwendung von Thioharnstoff eine etwa fünffache Aktivität im Verhältnis zur typischen LADH zeigte (Tab. 7, S.53). Bei einer Erhöhung des pH-Wertes von 8,8 auf 11 war eine Enzymaktivitätssteigerung auf etwa das Doppelte bei der typischen LADH zu beobachten, wogegen das Isoenzym sogar einen Aktivitätsverlust auf ca. die Hälfte erkennen ließ (Tab. 7).

Die Enzymaktivität in vitro sagt noch wenig über die Wirkung des jeweiligen Enzyms im menschlichen Körper aus. Bei der Verfolgung des Alkoholspiegels nach einer Äthanolinfusion (EDWARDS et al 1967) konnte festgestellt werden, daß bei diesem Versuch die einzige Frau mit einer atypischen LADH eine signifikant höhere Äthanoleliminationsgeschwindigkeit als vergleichbare Frauen (ähnliches Gewicht und Alter) mit einer typischen LADH hatte (Tab. 7). Beim männlichen Geschlecht konnte dieses Ergebnis nicht beobachtet werden. Der

einzigste Mann mit einer atypischen LADH besaß gegenüber entsprechenden Männern keine andere Alkoholeliminationsgeschwindigkeit (Tab. 7). Die Tatsache, daß beim weiblichen Geschlecht eine atypische LADH eine höhere Abbaugeschwindigkeit bewirkte, beim männlichen Geschlecht jedoch nicht, kann bis jetzt noch nicht geklärt werden. Diese Ergebnisse besitzen aber wegen der zu wenigen Probanden keine statistische Gültigkeit. Es müßten also Versuche mit einer größeren Anzahl von Versuchspersonen mit atypischer LADH durchgeführt werden, um die bis jetzt gemachten Beobachtungen zu überprüfen.

g) Alkoholabbau durch das MEOS

WILKINSON et al (1976) errechnet eine k_m für die Gesamtelimination des Äthanol, d.h. für alle Abbauenzyme von Äthanol zu Acetaldehyd von 1,78 mM (Tab. 24, S. 118); KORSTEN et al (1975) erhält k_m -Werte um 2,27 mM. Die k_m für die ADH beträgt etwa 1,3 mM (v. WARTBURG et al 1964). Dieser Unterschied zwischen dem k_m -Wert für die Gesamtelimination und dem k_m -Wert der ADH deutet höchstwahrscheinlich auf die Existenz anderer Alkoholabbau-Enzyme hin, wobei die Catalase bei der Äthanol-elimination eine ziemlich geringe Rolle spielen dürfte (ELBEL 1956, KORSTEN et al 1975, SEIFERT 1955, v. WARTBURG et al 1971). Weit wichtiger scheint das MEOS zu sein.

Mißt man nach einer Alkoholinfusion gleichzeitig den Alkoholspiegel und die Acetaldehyd-Konzentration im Blut (KORSTEN et al 1975), so stellt man fest, daß die Äthanolkonzentration ziemlich linear abnimmt, der Aldehydspiegel aber bis zu einer Alkoholkonzentration von ca. 0,78 bis 1,46 ‰ fast gleich hoch bleibt und dann

bei weiter sinkendem Äthanolspiegel plötzlich steil abfällt (Abb. 18, S.100). Diese Plateaubildung des Aldehydspiegels bis zu einer durchschnittlichen Alkoholkonzentration von 1,07 ‰ könnte mit der Enzymaktivität des MEOS zu erklären sein (KORSTEN et al 1975). Man darf annehmen, daß während der Plateau-Phase des Acetaldehyds die Produktion und die Elimination an Aldehyd etwa gleich groß bzw. konstant sind. Das heißt, daß beim abrupten Abfall des Aldehydspiegels bei einer mittleren Alkoholkonzentration von 1,07 ‰ entweder eine verringerte Produktion oder ein gesteigerter Abbau an Aldehyd stattfinden muß. Ein plötzlicher Anstieg im Abbau ist unwahrscheinlich. Die Ausscheidung von Aldehyd, z.B. über die Nieren, ist äußerst gering (KORSTEN et al 1975). Man muß folglich eine gesunkene Produktion annehmen. Da die ADH bei einer Alkoholkonzentration von ca. 0,9 ‰ total und anscheinend schon bei etwa 0,19 ‰ beinahe gesättigt ist (Kap. 2 e), könnte die Ursache in einer verringerten Enzymaktivität des MEOS unter einem durchschnittlichen Äthanolspiegel von 1,07 ‰ liegen. Die Tatsache, daß k_m -Werte für das MEOS zwischen 8 und 9 mM gefunden werden (KORSTEN et al 1975, LIEBER et al 1970), erhärtet diese Vermutung. VESTAL et al (1977) gibt sogar noch weit höhere Werte an, nämlich 20 mM, wobei aber bemerkt werden muß, daß sämtliche Ergebnisse in vitro gewonnen wurden. Die in vivo-Werte werden sich aber wahrscheinlich nicht wesentlich davon unterscheiden. Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß das MEOS anscheinend erst bei höheren Äthanolkonzentrationen, nämlich über ca. 0,95 ‰, richtig arbeitet.

Unter diesen Umständen müßte die Blutalkoholkurve im Bereich über etwa 0,95 ‰ steiler verlaufen als unterhalb dieser Alkoholkonzentration. Tatsächlich ist ein steilerer Kurvenverlauf bei den Abb. 7, 10, 21, 22, 24 und 25 über eine Äthanolkonzentration

zwischen ca. 0,68 und 1,07 ‰ zu erkennen. Allerdings wurde diese größere Neigung der Blutalkoholkurve bis jetzt ausschließlich der Äthanol-Verteilung zugeschrieben. Es besteht aber immerhin die Möglichkeit, daß sowohl die Verteilung als auch die Wirkung des MEOS dafür verantwortlich sind. Eine Möglichkeit, diese Vermutung zu überprüfen, besteht in der Verwendung einer höheren, allerdings nicht ungefährlichen Dosierung bei der Alkoholinfusion, so daß die Verteilungsphase schon bei weit größeren Äthanolkonzentrationen beendet ist. Sollte sich dabei wirklich herausstellen, daß das MEOS keinen Einfluß auf die Blutalkoholkurve in diesem Bereich hat, so ist dies dann nur damit zu erklären, daß das MEOS an der Gesamtelimination durch die Äthanolabbau-Enzyme einen im Verhältnis zur ADH geringeren Anteil besitzt. Man vermutet eine Beteiligung des MEOS von ca. 20 % (HULTMAN 1974, VESTAL et al 1977). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß dieses Ergebnis aus Tierexperimenten abgeleitet ist.

h) Einfluß der Alkoholdosis auf die Eliminationskinetik

WIDMARK (1932) stellt fest, daß der Alkohol im menschlichen Körper konzentrationsunabhängig abgebaut wird, also einer Eliminationskinetik nullter Ordnung folgt; die Alkoholabbaukurve würde somit eine Gerade ergeben. Diese Behauptung scheint nur teilweise zu stimmen.

Es ist richtig, daß die Äthanol eliminationskurve zumindest bis zu einer Alkoholkonzentration von etwa 0,19 ‰ annähernd linear abfällt. Unter diesem Alkoholspiegel folgt die Elimination auf jeden Fall anderen Gesetzen (Punkt 2 a). Man muß jedoch feststellen, daß

sogar in dem linearen Kurvenabschnitt der Äthanolabbau auf eine bestimmte Weise konzentrationsabhängig zu sein scheint: In diesem Bereich ist die Steigung der Geraden, d.h. der Konzentrationsabfall, von der Höhe der maximalen Alkoholkonzentration, folglich von der Äthanoldosis, abhängig: Je höher die Dosis ist, desto größer wird die Neigung (Abb. 21, S.108; Vergleich von Tab. 12 und 13 mit Tab. 22 und 24) und somit die Eliminationsgeschwindigkeit. Andere Forscher haben die gleiche Erfahrung gemacht, jedoch basieren ihre Ergebnisse vor allem auf Tierversuchen (ELBEL 1956, SEIFERT 1955). Außerdem wurde bei höheren Blutalkoholkonzentrationen mehr Acetaldehyd im Blut gefunden (ELBEL 1956, SEIFERT 1955; s. auch Abb. 18, S.100). Ein Beweis für eine Abhängigkeit der Eliminationsgeschwindigkeit von der Konzentration muß diese Tatsache aber noch nicht sein. Auf jeden Fall ist ein gewisser Einfluß der Äthanolkonzentration im Blut auf die Neigung der Eliminationskurve vorhanden. Eine direkte Proportionalität kann dabei sicherlich nicht erkannt werden. Vielleicht ist die schnellere Elimination auf eine höhere Exkretion über die Niere (KALANT 1971) oder Lunge zurückzuführen. Eine weitere Möglichkeit wäre die Enzymaktivitätsänderung des MEOS bei höheren Äthanolkonzentrationen (Punkt 2 g). Dies bedeutet, daß mit einer höheren Alkoholdosis das MEOS zu einer schnelleren Abbaugeschwindigkeit induziert, und dadurch die Neigung der Kurve etwas steiler werden würde. Die Tatsache, daß die MEOS-Aktivität durch längeren höheren Alkoholkonsum gesteigert werden kann (CARULLI et al 1971, LIEBER et al 1972), könnte auf einen solch ähnlichen Vorgang hindeuten. Vielleicht ist die maximale Äthanolkonzentration im Blut für die Enzymaktivität des MEOS bedeutend.

Dieser Vermutung müßte jedoch mit dementsprechenden Versuchen - evtl. bei Blockierung des ADH-Systems nachgegangen werden.

i) Einfluß des Geschlechts auf die Alkohol-
elimination

Bei einem Vergleich der Eliminationsgeschwindigkeiten nach einer Äthanolinfusion zwischen Männern und Frauen (EDWARD et al 1967) stellte sich heraus, daß das weibliche Geschlecht eine signifikant niedrigere Alkoholabbaurate aufweist als das männliche (Tab. 7 , S. 53). Man könnte diese Beobachtung auf das höhere durchschnittliche Gewicht der Männer zurückführen. Es muß jedoch festgestellt werden, daß die Männer eine im Verhältnis zum Gewicht der Frauen überproportional höhere Eliminationsgeschwindigkeit haben, nämlich 114 mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde gegenüber 95,5 mg pro kg pro Stunde (Tab. 7). Diese Werte beziehen sich auf Personen mit einer typischen Leber-Alkoholdehydrogenase. Vielleicht besitzen Männer eine größere Menge an Alkoholabbauenzymen pro kg Körpergewicht als die Frauen, so daß eine Sättigung der Enzymsysteme nicht so schnell eintritt, und somit mehr Äthanol pro kg metabolisiert werden kann. Auf jeden Fall kann die höhere Eliminationsgeschwindigkeit bei Männern nicht auf eine höhere Enzymaktivität der ADH zurückzuführen sein (Tab. 7). Möglich wäre auch ein vermehrter Anteil des MEOS am Alkoholabbau beim männlichen Geschlecht, was sich durch eine beschleunigte Äthanolelimination bemerkbar machen würde (s. auch Punkt 2 g). Beweise für diese Vermutungen liegen bis jetzt noch nicht vor.

j) Einfluß der Rasse auf die Alkoholelimination

Bei der Untersuchung der Alkoholelimination nach einer Äthanolinfusion bei Eskimos, Indianern und Weißen (FENNA et al 1971), stellte man rassenabhängige Unterschiede im Alkoholabbau fest. Die Unterschiede zwischen Eskimos und Indianern waren dabei nicht so bedeutend wie zwischen diesen Gruppen und der weißen Rasse. Nicht nur der Abfall des Blutalkoholspiegels war bei den Weißen signifikant höher als bei den Eskimos oder Indianern (Tab. 13, S.83), sondern auch die Äthanolstoffwechselgeschwindigkeit (Tab. 14, S.84). Bei den Eskimos, die ja zur asiatischen Rasse gehören und deshalb wie die Japaner zum größten Teil eine atypische ADH mit einer größeren Enzymaktivität besitzen müßten, hätte man ein anderes Ergebnis erwartet. Ein Einfluß der Ernährungsgewohnheiten auf die Alkoholelimination scheint nicht sehr wahrscheinlich (Punkt 2 m). Viel naheliegender sind genetisch bedingte Abweichungen der Enzymaktivität oder der Enzymmenge. Vielleicht ist auch der prozentuale Anteil des MEOS an der Alkoholelimination bei der weißen Rasse höher als bei den Eskimos oder Indianern. Diese vermuteten, genetisch bedingten Unterschiede könnten unter Umständen auf verschiedene Ernährungs- oder Alkoholkonsum-Gewohnheiten über Jahrhunderte hinweg zurückzuführen sein: Bei den Indianern und Eskimos waren alkoholische Getränke bis in die Neuzeit hinein weniger bekannt, wogegen der Alkoholkonsum der Weißen schon seit dem Altertum relativ groß gewesen ist. Ob Abweichungen bei der Enzymaktivität, bei der Enzymmenge oder bei der Zusammensetzung der Enzymsysteme vorhanden sind, müßte nachgeprüft werden. Es kann jedoch unter Umständen bezweifelt werden, daß dieser eine Versuch mit relativ wenigen, noch dazu

zum Teil erkrankten Probanden repräsentativ ist. Außerdem wurde die Äthanolkonzentration durch die Atemluft bestimmt. Ein weiterer Alkoholversuch, allerdings nur mit Indianern und leider mit oraler Äthanolapplikation, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Äthanolelimination von Indianern und der von Weißen (BENNION et al 1976). Auch LIEBER (1972) versucht zu beweisen, daß der Versuch mit intravenös appliziertem Alkohol bei Eskimos, Indianern und Weißen nicht unbedingt verwertbare Ergebnisse aufweist.

Vergleiche mit Japanern, die zum größten Teil eine atypische ADH besitzen, sind leider nicht möglich, da Arbeiten über die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion bei japanischen Versuchspersonen bis jetzt noch nicht veröffentlicht worden sind.

k) Einfluß des Alters auf die Alkoholelimination

Die indirekten Auswirkungen des Lebensalters auf die Alkoholverteilung wurden schon erwähnt (Kap. 1). Eine Untersuchung der Äthanolelimination nach einer Alkoholinfusion bei zwei verschiedenen Altersgruppen (VESTAL et al 1977) zeigte jedoch kaum altersspezifische Unterschiede. Die älteren Personen hatten eine geringfügig höhere maximale Äthanoleliminationsgeschwindigkeit (Tab. 27 und 28, S.127 und S.128). Ebenso lief das Verschwinden des Alkohols aus dem Blut bei den älteren Menschen um nur etwa 4 % schneller ab (Tab. 27, 28). Bei der Korrelation der Äthanolabbaugeschwindigkeit bzw. der Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Blut mit dem Alter konnte keine Signifikanz festgestellt werden (Tab. 29, S.132). Es besteht also kein bemerkenswerter Einfluß des Alters auf die Äthanolelimination.

1) Einfluß der Alkohol-Trinkgewohnheiten auf die Alkoholelimination

Bei der Beobachtung des Äthanolspiegels im Blut nach einer Alkoholinfusion konnte bei Menschen, die regelmäßig größere Mengen an Alkohol konsumieren (mehr als 150 g Äthanol pro Tag), ein etwas anderer Alkoholabbau beobachtet werden als bei Nichtalkoholikern (Abb. 18, S. 100): Alkoholiker haben anscheinend nicht nur eine gering höhere maximale Äthanolkonzentration im Blut, sondern auch eine etwas schnellere Alkoholelimination (Tab. 15 und 16, S. 85 und S. 86). Bei der weißen Rasse war dieser Unterschied zwischen Alkoholikern und Nichtalkoholikern auf keinen Fall signifikant (FENNA et al 1971, LEOPOIRE et al 1970). Eine andere Untersuchung (KORSTEN et al 1975) bestätigte dieses Ergebnis, bei der zwar höhere maximale Alkoholspiegel, jedoch sogar ein wenig niedrigere Alkoholeliminationsgeschwindigkeiten gemessen worden waren. Dabei konnte wieder keine Signifikanz festgestellt werden (Tab. 21, S. 102).

Der Aldehydspiegel war bei Alkoholikern signifikant höher als bei Nichtalkoholikern (Abb. 18 und 19, S. 100 und S. 101, Tab. 21). Diese höhere Acetaldehydkonzentration ist entweder auf eine gesteigerte Produktion oder auf einen verringerten Abbaustoffwechsel zurückzuführen (KORSTEN et al 1975). Ein signifikant gesteigerter Alkoholabbau und damit vermehrte Aldehydproduktion ist kaum möglich (s. oben). So könnte unter Umständen ein eingeschränkter Aldehydabbau, vielleicht aufgrund einer alkoholbedingten Leberschädigung, dafür verantwortlich sein. Tatsächlich werden schon nach relativ kurzzeitigem Alkoholabusus strukturelle und funktionel-

le Veränderungen an den Mitochondrien der Leberzellen nachgewiesen (KORSTEN et al 1975, LIEBER 1976). Da die Funktion der Acetaldehyd-Dehydrogenase vor allem innerhalb der Mitochondrien stattfindet, könnte auf diese Weise eine Einschränkung des Aldehydabbaus entstehen.

Im Gegensatz zur weißen Rasse konnte bei anderen Rassen eine deutlich veränderte Alkoholelimination nach einem langzeitigen Alkoholabusus beobachtet werden. So zeigten Indianer, die Alkoholiker waren, einen signifikant schnelleren Abfall des Blutalkoholspiegels bzw. der Alkoholelimination als die Indianer, die nichts oder nur wenig Alkohol tranken (Tab. 15 und 16). Unter Umständen ist diese bessere Adaptation an Alkohol bei Indianern auf die größeren eingenommenen Äthanolmengen als bei den weißen Alkoholikern zurückzuführen (FENNA et al 1971). Vielleicht ist auch eine Aktivitätssteigerung des MEOS, die durch langen Alkoholabusus verursacht werden kann (v. WARTBURG et al 1971), bei der weißen Rasse nicht mehr so möglich wie bei Indianern, denen ja erst in der Neuzeit Alkohol richtig bekanntgeworden ist.

m) Einfluß der Ernährung auf die Alkoholelimination

Da eine schnellere Äthanolelimination bei den Weißen im Vergleich zu Indianern oder Eskimos (Punkt 2 i) auf Ernährungsunterschiede zurückgeführt werden könnte (FENNA et al 1971), war eine Untersuchung auf diesem Gebiet angezeigt. Bei der Ernährung einer Indianer- bzw. Eskimogruppe mit viel Eiweiß und einer vergleichbaren Gruppe mit viel Kohlehydrate, stellte sich heraus,

daß nach einer Äthanolinfusion sich die Alkoholeliminationsgeschwindigkeiten nicht signifikant voneinander unterscheiden (Tab. 17 und 18, S.87 und S.88). Die Ernährung scheint also keine erkennbare Wirkung auf die Äthanolelimination zu haben.

n) Alkoholelimination beim Feten bzw.
Neugeborenen

Nach einer Alkoholinfusion bei Schwangeren war eine unterschiedliche Pharmakokinetik bei der Mutter und beim Kind zu beobachten (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972). Die Verteilungsverhältnisse wurden schon erwähnt (Kap. 1).

Bei der Geburt, d.h. bei Infusionsende, war die Äthanolkonzentration der Nabelschnur nicht signifikant von der mütterlichen Blutalkoholkonzentration verschieden (Abb. 17, S.92). Im Gegensatz zum mütterlichen Alkoholspiegel, der etwa 30 Minuten nach Infusionsende relativ steil abfiel, verringerte sich aber dann die Äthanolkonzentration beim Kind nur wenig (Abb. 17). Dabei wurde der Alkohol vom Neugeborenen mit einer fast konstanten Geschwindigkeit eliminiert, die etwa halb so groß wie die der Mutter war. Acht Stunden nach der Geburt und somit nach Infusionsende war der Alkoholspiegel des Neugeborenen signifikant höher als bei der Mutter (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972). Der Grund für die langsamere Alkoholmetabolisierung beim Neugeborenen dürfte der noch nicht voll ausgebildete Stoffwechsel in den ersten Lebenstagen sein (IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ et al 1972). Wahrscheinlich ist die geringe Menge an ADH mit höherer Enzymaktivität beim Neugeborenen dafür verantwortlich (Kap. B. III/1 a).

E) Zusammenfassung

Der Alkoholismus ist heute mehr denn je ein Problem in der zivilisierten Welt. Um den Alkoholmißbrauch wirksam bekämpfen zu können, sind nicht nur Kenntnisse über kulturelle oder soziale Ursachen des Alkoholismus notwendig, sondern vor allem genaue Kenntnisse über den Abbaumechanismus und die Stoffwechselwirkungen von Äthanol im menschlichen Organismus.

Der Abbau von Äthanol muß dabei auch nach intravenöser Applikation untersucht werden, da bei oraler Gabe die Resorption einen zu großen Ungenauigkeitsfaktor darstellen würde. Von Tierversuchen kann man nicht unbedingt auf die Pharmakokinetik im menschlichen Körper schließen.

Es wurde deshalb versucht, in der neueren Literatur Arbeiten über die Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen zu finden. Dabei zeigt sich, daß diese wenigen Arbeiten teilweise schlecht miteinander vergleichbar sind und teilweise ungenaue Angaben enthalten.

Die Verteilung von Äthanol im menschlichen Organismus hängt vor allem vom Wassergehalt der Organe ab, d.h. wasserreicheres Gewebe nimmt größere Äthanolmengen auf als wasserärmeres. Die Verteilungsgeschwindigkeit ist umso größer, je stärker die Durchblutung des Gewebes ist. Eine Erhöhung der Äthanoldosis hat trotz des höheren Konzentrationsgefälles zwischen Blut und Gewebe keine proportional schnellere Verteilung zur Folge; die Verteilung vollzieht sich vielmehr kaum rascher als bei niedrigeren Dosierungen. Die Trinkgewohnheiten haben keinen signifikanten Einfluß auf die Verteilung.

Der Abbau von Äthanol über Acetaldehyd zu Acetat bzw. Acetyl-CoA findet hauptsächlich in der Leber statt; ein weit geringerer Teil (weniger als 20 %) wird anscheinend extrahepatisch metabolisiert. Weniger als 2 % des Äthanol werden unverändert vor allem durch den Harn über die Nieren ausgeschieden.

Von den für den Abbau von Äthanol verantwortlichen Enzymsystemen ist die Alkoholdehydrogenase ADH das wichtigste; es ist zu ungefähr 80 % am Äthanolabbau beteiligt. Die k_m der ADH beträgt etwa 1,3 mM, was einer Blut-Äthanolkonzentration von ungefähr 6 mg pro 100 ml oder 0,06 ‰ entspricht. Es sind mehrere Isoenzyme der ADH mit verschiedener Enzymaktivität bekannt. Die atypische ADH, die bei der kaukasischen (europäischen) Rasse in etwa 10 % der Bevölkerung, bei der asiatischen jedoch in ca. 80 bis 90 zu finden ist, besitzt eine etwa fünffache Enzymaktivität (in vitro) im Verhältnis zur typischen ADH. Ob für die Unverträglichkeit von Alkohol bei vielen Asiaten diese atypische ADH und die dadurch entstehende höhere Acetaldehydkonzentration im Blut verantwortlich ist, muß noch untersucht werden.

Einen geringen Anteil am Äthanolstoffwechsel besitzt die Catalase. Viel bedeutender scheint das mikrosomale Äthanol oxidierende System MEOS zu sein, das etwas weniger als 20 % des Äthanol metabolisiert. Es werden in vitro- k_m -Werte zwischen 8 und 20 mM angegeben, was einer Blut-Äthanolkonzentration von ca. 37 mg pro 100 ml oder 0,37 ‰ bzw. 92 mg pro 100 ml oder 0,92 ‰ entspricht. Das MEOS ist höchstwahrscheinlich erst bei Blut-Äthanolkonzentrationen über 100 mg pro 100 ml oder 1,0 ‰ aktiv. Eine Steigerung der Enzymaktivität des MEOS vor allem bei nichtkaukasischen Rassen durch längeren höheren Alkoholkonsum ist möglich.

Es muß diskutiert werden, ob der "Diffusionssturz" in der Blutalkoholkurve nach Widmark allein der Verteilung zuzuschreiben ist. Man darf zumindest annehmen, daß für den steileren Abfall der Blutalkoholkurve nach dem "Plateau" auch die Aktivität des MEOS, die bei diesen höheren Äthanolkonzentrationen wirksam ist, mit verantwortlich ist.

Ein gewisser Einfluß der Äthanoldosis auf die Eliminationsgeschwindigkeit ist erkennbar: Der lineare Abschnitt der Blutalkoholkurve verläuft bei höheren Dosierungen steiler als bei niedrigeren.

Beim Vergleich der Eliminationsgeschwindigkeit zwischen Männern und Frauen kann eine signifikant niedrigere Äthanolabbaurate beim weiblichen Geschlecht festgestellt werden. Ob dafür eine größere Menge an Alkoholabbauenzymen bei Männern oder andere Gründe verantwortlich sind, muß noch untersucht werden.

Die weiße Rasse baut Äthanol anscheinend schneller ab als Indianer oder Eskimos, obwohl man bei letzteren wegen der bei ihnen vermuteten atypischen ADH mit größerer Enzymaktivität (asiatische Rasse) eher das Gegenteil erwartet hätte. Gründe dafür könnten Abweichungen bei der Enzymmenge, der Enzymaktivität oder bei der Zusammensetzung der Enzymsysteme sein. Es gibt jedoch auch Autoren, die in ihren Arbeiten den schnelleren Äthanolabbau bei den Weißen bezweifeln. Arbeiten über intravenöse Äthanolversuche mit Japanern stehen bis jetzt leider nicht zur Verfügung.

Ein bedeutender Einfluß der Ernährung oder des Alters auf die Äthanolelimination besteht nicht.

Beim Neugeborenen wird Äthanol viel langsamer metabolisiert als beim Erwachsenen. Dafür scheinen sowohl das geringe Körpergewicht als auch der noch nicht voll

ausgebildete Stoffwechsel beim Neugeborenen verantwortlich zu sein.

Da viele Probleme bezüglich der Pharmakokinetik von Äthanol noch ungelöst sind, sollten zur Klärung dieser Fragen weitere Versuche mit intravenöser Infusion von Äthanol beim Menschen durchgeführt werden. Dabei ist jedoch wegen möglicher Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, Venenschädigung, Vasodilatation oder sogar Atemdepression äußerst vorsichtig vorzugehen: Äthanolkonzentrationen über 10 % v/v sind zu vermeiden. Die Äthanollösung darf nicht zu schnell infundiert werden. Außerdem ist eine intensive Überwachung der Versuchsperson erforderlich.

Literaturverzeichnis

- Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Heim, F.: Der Einfluß von Acetaldehyd auf Coenzym A-Aktivität und Atmung von Leber und Hirnmitochondrien. Biochem. Pharmacol., Oxford 1967, 16, S. 769-776.
- Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Heim, F.: Inaktivierung von Coenzym A durch ethanol-1. Acetaldehyd als Mediator der Inaktivierung von Coenzym A nach der Verabreichung von ethanol in vivo. Biochem. Pharmacol., Oxford 1969, 18, S. 29-33.
- Arrants, J.E., Clontz, F.D., Jurkiewicz, M.J.: Intravenöse Ethylalkohol in kleiner Arterienchirurgie. Am. Surg., Philadelphia Juni 1967, 33, S. 457-459.
- Babson, S.G.: Letter: Ethylalkohol in parenteral Ernährung für niedrig geborene Säuglinge. J. Pediatr., St. Louis Februar 1974, 84, S. 308-309.
- Bailey, N.T.J.: Statistische Methoden in der Biologie. Die Englischen Universitäten Press. London 1959.
- Bartlett, G.R., Barnet, H.N.: Einige Beobachtungen über den Alkoholmetabolismus mit radioaktivem Ethylalkohol. Q. Stud. Alcohol, New Haven Dezember 1949, 10, S. 381-397.
- Battegay, R.: Alkoholismus bei Frauen. Heft 15 der Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren, Hamm 1970.
- Becker, H.D., Reeder, D.D., Thompson, J.C.: Gastrin-Freisetzung durch ethanol bei Mensch und Hund. Ann. Surg., Philadelphia Juni 1974, 179, S. 906-909.
- Behnke, A.R.: Anthropometrische Fraktionierung des Körpergewichts. J. Appl. Physiol., Bethesda 1961, 16, S. 949-954.
- Bennion, L.J., Li, T.: Alkoholmetabolismus bei amerikanischen Indianern und Weißen. Mangel an Rassenunterschieden in metabolischer Rate und Leberalkoholdehydrogenase. N. Engl. J. Med., Boston Januar 1976, 294 (1), S. 9-13.

- Bierich, J.R., Majewski, F., Michaelis, R.: Das embryo-fetale Alkoholsyndrom. Eur. J. Pediatr., Berlin 1976, 121 (3), S. 155-177.
- Bleicher, S.J., Waltman, R.: Ethanol infusion. Lancet, London Juni 1970, 1, S. 1404.
- Bradley, S.E.: The estimation of hepatic blood flow in man. J. Clin. Invest., Boston 1945, 24, S. 890.
- Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. Berlin, New York 1974.
- Carulli, N., Manenti, F.: Microsomal oxidation of ethanol and the drug metabolizing system. Studies in animals and man. Metabolic changes induced by alcohol; edited by Martini and Bode. Berlin, Heidelberg, New York 1971, S. 93-100.
- Chapman, E.R., Williams, P.T.: Intravenous alcohol as an obstetrical analgesia. Am. J. Obstet. Gynecol., St. Louis 1951, 61, S. 676-679.
- Chung, H.J.: Arresting premature labor. Am. J. Nurs., New York Mai 1976, 76, S. 810-812.
- Dundee, J.W., Isaac, M.: Intravenous ethanol. Int. Anesthesiol. Clin., Boston Frühjahr 1969, 7, S. 67-73.
- Dundee, J.W., Isaac, M.: Dosage studies with intravenous ethanol. Br. J. Anaesth., Altrincham Juni 1969, 41, S. 554.
- Dundee, J.W., Isaac, M., Clarke, R.S.J.: Use of alcohol in anaesthesia. Anesth. Analg., Current Researches, Cleveland 1969, 48, S. 665-669.
- Dundee, J.W., Isaac, M., Pandit, S.K.: Clinical studies of induction agents. Further investigations with ethanol. Br. J. Anaesth., Altrincham 1970, 42, S. 300-310.
- Dundee, J.W.: Intravenous ethanol anaesthesia: a study of dosage and blood levels. Anesth. Analg., Current Researches, Cleveland Mai, Juni 1970, 49, S. 467-475.

- Dundee, J.W., Knox, J.W.D., Isaac, M.: Blood, urine and breath levels after rapid intravenous infusion of ethanol. Br. Med. J., London September 1970, 3, S. 552-554.
- Duritz, G., Truitt, E.B.: A rapid method for the simultaneous determination of acetaldehyd and ethanol in blood using gas chromatography. Q. J. Stud. Alcohol, New Haven 1964, 25, S. 498-510.
- Edwards, J.A., Price Evans, D.A.: Ethanol metabolism in subjects possessing typical and atypical liver alcohol dehydrogenase. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis 1967, 8, S. 824-829.
- Elbel, H.: Blutalkohol. Thieme-Verlag, Stuttgart 1956.
- Fenna, D., Mix, L., Schaefer, O., Gilbert, J.A.L.: Ethanol metabolism in various racial groups. Can. Med. Assoc. J., Ottawa 1971, 105, S. 472-475.
- Feuerlein, W.: Alkoholismus: Bedingungen, Auswirkungen, Behandlung. Heft 16 der Schriftenreihe zum Problem der Suchtgefahren, Hamm 1971.
- Feuerlein, W.: Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit. Stuttgart 1975.
- Forsander, O.A.: Chemical changes of ethanol in the body. Int. J. Neurol., Montevideo 1974, 9, S. 156-167.
- Fuchs, F., Fuchs, A.R., Problete, V.F., Risk, A.: Effect of alcohol on threatened premature labor. Am. J. Obstet Gynecol., St. Louis 1967, 99, S. 627-633.
- Fuchs, F., Fuchs, A.R., Problete, V.F., Risk, A.: Treatment of imminent premature labour (letter). Acta Obstet. Gynecol. Scand., Stockholm 1976, 55 (4), S. 379-380.
- Fukui, M., Wakasugi, C.: Liver alcohol dehydrogenase in Japanese population. Jap. J. Leg. Med., Tokio Januar 1972, 26, S. 46-51.

- Gaebler, L.H.: Determination of bromsulphalein in normal, turbid, hemolyzed, or icteric serums. Am. J. Clin. Pathol. Baltimore 1945, 15, S. 452.
- Gajdos, A.: The metabolism of ethanol. Hepatic oxidation of ethanol. Its biochemical action in the liver. Ann. Biol. Clin., Paris 1974, 32 (5), S. 405-411.
- Gibbens, G.L., Chard, T.: Observations on maternal oxytocin release during human labor and the effect of intravenous alcohol administration. Am. J. Obstet. Gynecol., St. Louis September 1976, 126, S. 243-246.
- Gladtko, E., Hattingberg, H.M. von: Pharmakokinetik. Berlin, Heidelberg, New York 1973 (77).
- Gostomzyk, J.G., Dilger, D., Dilger, K.: Arterio-venous concentration differences in kidney and brainvessels during intravenous infusion. Distribution of ethylalcohol in the organism. Arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen in Nieren- und Hirngefäße bei intravenöser Infusion. Untersuchungen zur Verteilung von Äthylalkohol im Organismus. J. Clin. Chem. Clin Biochem., Berlin Januar 1970, 8, S. 17-20.
- Hamperl, H., Eder, M., Gedigk, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Berlin, Heidelberg, New York 1975.
- Hansen, O.: A specific, sensitive and rapid micromethod for determination of ketone bodies in blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest., Oslo 1959, 11, S. 259.
- Himwich, H.E.: The physiology of alcohol. J. Am. M. Ass., Chicago 1957, 163, S. 545.
- Horn, H.D.: Quantitative Bestimmung von L (+)-Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase. Biochem. Biophys. Acta, Amsterdam 1956, 21, S. 378.
- Hultman, E.: Metabolism of alcohol. Acta Anaesthesiol. Scand. (Suppl.), Aarhus 1974, 55, S. 58-65.

- Idänpään-Heikkilä, J., Jouppila, P., Akerblom, H.K., Isoaho, R., Kauppila, E., Koivisto, M.: Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus and newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, St. Louis 1972, 112, S. 387-393.
- Isaac, M., Dundee, J.W.: Ethanol infusions. *Lancet*, London 3, Januar 1970, 1, S. 37-38.
- Isaac, M.: Hepatic function following intravenous ethanol anaesthesia. *Anaesthesia*, London April 1970, 25, S. 198-201.
- Isaac, M., Pandit, S.K., Dundee, J.W., Galway, J.E.: Intravenous ethanol anaesthesia. A study of sequelae and their implication. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Aarhus 1971, 15, S. 141-155.
- Johnstone, R.E., Reier, C.E.: Acute respiratory effects of ethanol in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* St. Louis Juli, August 1973, Vol. 14 (4), S. 501-508.
- Jones, K.L., Schmith, D.W., Streissguth, A.P.: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet*. London 1974, 1, S. 1076-1078.
- Kalant, H.: Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: Effects on biological membranes. In: Wartburg, J.P. v. (Hrsg.): *The Biology of Alcoholism*. Plenum Press, New York 1971, S. 1-62.
- Keller, M.: Alkohol und Gesundheit - Zweiter Sonderbericht des US Bundesministeriums für Gesundheit, Erziehung und Wohlfahrt. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit, Band 36, Stuttgart 1976.
- Kent-Jones, D.W., Taylor, G.: Determination of alcohol in blood and urine. *Analyst.*, Cambridge 1954, 79, S. 121-136.
- Kim, S.S., Hodgkinson, R.: Acute ethanol intoxication and its prolonged effect on a full-term neonate. *Anesth. Analg.*, Cleve. J., Current Ressearches, Cleveland Juli, August 1976, 55, S. 602-603.

- Kirkpatrick, S.E., Pitlick, P.T., Hirschklau, M.J.,
Friedman, W.F.: Acute effects of maternal ethanol
infusion on fetal cardiac performance.
Am. J. Obstet. Gynecol., St. Louis De-
zember 1976, 126, S. 1034-1037.
- Klein, H., Harmjanz, D.: Effect of ethanol infusion on
the ultrastructure of human myocardium.
Postgrad. Med. J., Oxford Mai 1975, 51,
S. 325-329.
- Kopun, M., Propping, P.: The kinetics of ethanol ab-
sorption and elimination in twins and
supplementary repetitive experiments
in singleton subjects. Eur. J. Clin.
Pharmacol., Berlin 1977, 11, S. 337-344.
- Korsten, M.A., Matsuzaki, S., Feinman, L.: High blood
acetaldehyde levels after ethanol ad-
ministration. Differences between alco-
holic and nonalcoholic subjects. N. Engl.
J. Med., Boston Februar 1975, 292 (8),
S. 386-389.
- Larsen, J.A.: Extrahepatic metabolism of ethanol in
man. Nature, London 1959, 184, S. 1236.
- Larsen, J.A.: Determination of the hepatic blood flow
by means of ethanol. Scand. Clin. Lab.
Invest., Oslo 1959, 11, S. 340.
- Larsen, J.A., Tygstrup, N., Winkler, K.: The significance
of the extrahepatic elimination of ethanol
in determination of hepatic blood flow
by means of ethanol. Scand. J. Clin. Lab.
Invest., Oslo 1961, 13, S. 116-121.
- Leiber, B.: Embryopathisches Alkoholismus-Syndrom
(Embryopathia alcoholica). Monatschrift
Kinderheilkunde, Berlin 1976, 124, S.
43-46.
- Lepoivre, E., Gelot, M.A., Royer, J., Gonand, J.P.,
Debry, G.: Effect of intravenous perfusion of etha-
nol on lipid constituents of serum in
human. C.R. Soc. Biol., Paris 1970,
S. 1339-1343.

- Li, T.K., Magnes., L.J.: Identification of a distinctive molecular form of alcohol dehydrogenase in human livers with high activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York 1975, 63, S. 202-208.
- Lieber, C.S., De-Carli, L.M.: Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J. Biol. Chem.*, Baltimore 1970, Vol 245, November 10, S. 2505-2512.
- Lieber, C.S.: Metabolism of ethanol and alcoholism. racial and acquired factors. *Annals of Intern. Med.*, Philadelphia 1972, 76, S. 326-327.
- Lieber, C.S., De-Carli, L.M.: The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol oxidation in vivo. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, Baltimore 1972, 181, S. 279-287.
- Lieber, C.S.: The metabolism of alcohol. *Sci. Am.*, New York März 1976, 234 (3), S. 25-33.
- Lowenfels, A.B., Masih, B., Lee, T.C.Y., Rohman, M.: Effect of intravenous alcohol on the pancreas. *Arch. Surg.*, Chicago März 1968, 96, S. 440-441.
- Lundquist, F., Wolthers, H.: The kinetics of alcohol elimination in man. *Acta Pharmacol Toxicol.*, Kopenhagen 1958, 14, S. 265-289.
- Lundquist, F.: The determination of ethyl alcohol in blood and tissues. *Methode Biochem. Anal.*, New York 1959, Vol. 7, S. 217-251.
- Lundquist, F.: The metabolism of acetaldehyde in mammalian tissues. *Biochem. J.*, London 1959, 72, S. 409-419.
- Lundquist, F., Fugmann, U., Rasmussen, H.: A specific method for the determination of free acetate in blood and tissues. *Biochem. J.*, London 1961, 80, S. 393-397.
- Lundquist, F., Tygstrup, H., Winkler, K., Mellempgaard, K., Munck-Petersen, S.: Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J. Clin. Invest.*, New Haven 1962, 42, S. 955-961.

- Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellempgaard, K., Munck-Petersen, S.: Ethanol as an energy producing substrate in the liver. In: Martini (Hrsg.): Metabolic Changes Induced by Ethanol, Berlin, Heidelberg, New York 1971.
- Machata, G., Prokop, L.: Alkoholabbau und Acetaldehyd. Blutalkohol, Hamburg 1971, S. 281-284.
- Majewski, F., Bierich, J.R., Löser, H.: Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Münch. Med. Wochenschr., München Dezember 1976, 50, S. 1635-1642.
- Majewski, F., Bierich, J.R., Michaelis, R.: Über die Alkohol-Embryopathie, eine häufige intrauterine Schädigung. Monatsschr. Kinderheilkd., Berlin Mai 1977, 125 (5), S. 445-446.
- Mannheimer, W.H.: The use of morphine and intravenous alcohol in the anesthetic management of open heart surgery. South. Med. J., Birmingham September 1971, 64, S. 1125-1127.
- Mendoza, L.C., Hellberg, K., Rickart, A., Tillich, G., Bing, R.J.: The effect of intravenous ethyl alcohol on the coronary circulation and myocardial contractility of the human and canine heart. J. Clin. Pharmacol., Stanford Mai 1971, 11, S. 165-176.
- Moore, D.C., Karp, M.: Intravenous alcohol in the surgical patient. Surg. Gynecol. Obstet., Chicago 1945, 80, S. 523-525.
- Patel, N.B., Macnaughton, M.C.: Premature labor - a new technique: the use of intravenous alcohol infusions in the prevention of premature labor. Nurs. Times, London Mai 1969, 65, S. 650-651.
- Payne, J.P., Foster, D.V., Hill, D.W.: Observations on interpretation of blood alcohol levels derived from analysis of urine. British Medical J., London 1967, 3, S. 819-823.
- Peden, V.H., Sammon, T.J., Downey, D.A.: Intravenously induced infantile intoxication with ethanol. J. Pediatr., St. Louis 1973, 83, S. 490-493.

- Pikkarain, P.H., Rähkä, N.C.R.: Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. *Pediatr. Res.*, Baltimore, Basel 1967, 1, S. 165-168.
- Piper, W.: *Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg, New York 1974.
- Post, R.M., Des Forges, J.F.: Thrombocytopenic effect of ethanol infusion. *Blood. Journ. of Blood Hematology*, New York März 1968, 31, S. 334-337.
- Reed, T.E., Kalant, H., Gibbins, R.J., Kapur, B.M., Rankin, J.G.: Alcohol and acetaldehyde metabolism in Caucasians, Chinese and Amerinds. *Canadian Medical Association. J.*, Toronto November 1976, 115, S. 851-855.
- Roach, M.K., Creaven, P.J.: A micromethod for the determination of acetaldehyde and ethanol in blood. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam 1968, 21, S. 275-278.
- Rognstad, R.: Isotopic probes into pathways of ethanol metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, New York 1974, 163, S. 544-551.
- Rydberg, U.: Metabolism of alcohol. *Läkertidningen*, Stockholm März 1974, 71, S. 943-946.
- Schettler, G.: *Innere Medizin*. Stuttgart 1976.
- Schnelle, N.: Alcohol given intravenously for general Anesthesia. *Surg. Clin. North. Am.*, Philadelphia 1965, 45, S. 1041-1049.
- Schulman, M.P., Zurek, R., Westerfeld, W.W.: The pathway of alcohol metabolism. *Alcoholism*. NYJ., Washington, New York 1957, S. 29-37.
- Sedman, A.J., Wilkinson, P.K., Wagner, J.G.: Concentrations of ethanol in two segments of the vascular system. *J. Forensic Sci.*, Mundelein April 1976, 21 (2), S. 315-322.
- Seifert, P.: *Grundlagen der Blutalkoholforschung*. Leipzig 1955.

- Shapiro, N.Z., Kirschbaum, T., Assali, N.W.: Mental exercises in placental transfer. Am. J. Obstet. Gynecol., St. Louis 1967, 97, S. 130-137.
- Shumate, R.P., Crowther, R.F., Zarafshan, M.: A study of the metabolism rates of alcohol in the human body. J. Forensic. Med., Johannesburg 1967, 14, S. 83-100.
- Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart 1976.
- Smith, M., Hopkinson, D.A., Harris, H.: Development changes and polymorphism in human alcohol dehydrogenase. Ann. Hum. Genet., London 1971, 31, S. 251-271.
- Smith, M., Hopkinson, D.A., Harris, H.: Alcohol dehydrogenase isoenzymes in adult human stomach and liver; evidence for activity of the ADH₃ locus. Ann. Hum. Genet., London 1972, 35, S. 243-253.
- Tardieur, G., Tardieur, C., Hariga, J.: Selective partial denervation by alcohol injections and their results in spasticity. Reconstr. Surg. Traumatol., Basel 1972, 13, S. 18-36.
- Turnipseed, W., Vasko, J.S., Evans, W.E.: Hemodynamic effects of intravenous alcohol on patients with ischemic limb disease. J. Surg. Res., Philadelphia Mai 1976, 21, S. 477-480.
- Vesell, E.S., Page, J.G., Passananti, G.T.: Genetic and environmental factors affecting ethanol metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis 1971, 12, S. 192-201.
- Vestal, R.E., McGuire, E.A., Tobin, J.D., Andres, R., Norris, A.H., Mezey, E.: Aging and ethanol metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis März 1977, 21 (3), S. 343-354.
- Wagner, J.G.: Elimination of alcohol from human blood. J. Pharm. Sci., Washington 1976, 65, S. 152-154.

- Wartburg, J.P. v., Bethune, J.L., Vallee, B.L.: Human liver alcohol dehydrogenase. Kinetic and physiol-chemical properties. Biochemistry, Washington 1964, 3, S. 1775-1785.
- Wartburg, J.P. v., Papenberg, J., Aebi, H.: An atypical human dehydrogenase. Can. J. Biochem., Ottawa 1965, 43, S. 889-898.
- Wartburg, J.P. v., Papenberg, J.: Alcohol dehydrogenase in ethanol metabolism. Psychosom. Med., New York 1966, 28, S. 405-413.
- Wartburg, J.P. v., Schürch, P.M.: Atypical human liver alcohol dehydrogenase. Ann. NY Acad. Sci., New York 1968, 151, S. 936-946.
- Wartburg, J.P. v., Schürch, P.M.: The metabolism of alcohol in normals and alcoholics: enzymes. In: Wartburg, J.P. v. (Hrsg.): The Biology of Alcoholism. Plenum Press, New York 1971, S. 63-102.
- Wellhöner, H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.
- Westerfield, W.W.: The intermediary metabolism of alcohol. Am. J. Clin. Nutr., Bethesda 1961, 9, S. 426-431.
- Westerfield, W.W., Elwood, J.C.: The general and intermediary metabolism of ethanol. Int. J. Neurol., Montevideo 1974, 9 (21), S. 134-142.
- Widmark, E.M.P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtsmedizinischen Alkoholbestimmung. Fortschritt der naturwissenschaftlichen Forschung, 1932, S. 11.
- Wieck, H.H.: Lehrbuch der Psychiatrie. Stuttgart 1977.
- Wilkinson, P.K., Wagner, J.G., Sedman, A.J.: A sensitive head-space gas chromatographic method for the determination of ethanol utilizing capillary blood samples. Anal. Chem., Washington 1975, 47, S. 1506-1510.

Wilkinson, P.K., Sedman, A.J., Sakmar, E., Earhart, R.H., Weidler, D.J., Wagner, J.G.: Blood ethanol concentrations during and following constant-rate intravenous infusion of alcohol. Clin. Pharmacol Ther., St. Louis 1976, 19, S. 213-223.

An dieser Stelle möchte ich dem Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Herrn Professor Dr. H.-G. Wuermeling, für die Möglichkeit, an seinem Institut arbeiten zu können, meinen Dank aussprechen.

Frau Professor Dr.Dr. Geldmacher - von Mallinckrodt danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas. Sie unterstützte mich während der Arbeit durch zahlreiche Hinweise und stete Gesprächsbereitschaft.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern für das Schreiben des Manuskripts.

Lebenslauf

Heinrich K ö r b e r , geb. am 9.1.1953 in Neu-Ulm (Bayern) als Sohn von Heinrich Körber, Fachbereichsverwalter an der Universität Regensburg, und Elfriede Körber, geb. Wiedemann.

Volksschuleintritt 1959.

Übertritt in das naturwissenschaftliche Goethe-Gymnasium in Regensburg 1963.

Abitur 1972.

Bis Ende 1973 Krankenpflegedienst im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg und im Bundeswehr-Lazarett Amberg.

Studienbeginn im Fach Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im SS 1974.

Ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1976.

3. Teil der Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1980.

